

**Prävalenz und potentielle Risikofaktoren  
der feline Hyperthyreose  
innerhalb einer Klinikpopulation  
in Süddeutschland**

von Ines Isabel Köhler

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

**Prävalenz und potentielle Risikofaktoren  
der feline Hyperthyreose  
innerhalb einer Klinikpopulation  
in Süddeutschland**

von Ines Isabel Köhler

aus

Schwalmstadt

München 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Lehrstuhl: Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Mitbetreuung durch: Dr. Astrid Wehner

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Tag der Promotion: 16. Juli 2016

*In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.</b>	<b>Ätiopathogenese der feline Hyperthyreose .....</b>	<b>2</b>
1.1.	Pathophysiologische Veränderungen der Schilddrüse .....	2
1.1.1.	Anatomisch-morphologische Veränderungen der Schilddrüse .....	5
1.1.2.	Histopathologische Veränderungen der Schilddrüse .....	7
1.1.3.	Veränderungen auf zellulärer Ebene .....	8
1.2.	Risikofaktoren .....	11
1.2.1.	Signalement .....	12
1.2.2.	Einfluss der Fütterung .....	14
1.2.3.	Einfluss anderer Umweltfaktoren .....	19
<b>2.</b>	<b>Prävalenz der feline Hyperthyreose .....</b>	<b>24</b>
2.1.	Vereinigte Staaten von Amerika .....	24
2.2.	Asien .....	25
2.3.	Europa .....	25
2.3.1.	Vereinigtes Königreich .....	25
2.3.2.	Spanien .....	26
2.3.3.	Portugal .....	27
2.3.4.	Deutschland .....	27
<b>III.</b>	<b>1. STUDIE .....</b>	<b>33</b>
	<i>Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany .....</i>	<i>34</i>
<b>IV.</b>	<b>2. STUDIE .....</b>	<b>42</b>
	<i>Vergleich von Parametern aus Signalement und klinischer Untersuchung zwischen hyperthyreoten und nicht-hyperthyreoten Katzen .....</i>	<i>43</i>
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>67</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>78</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>80</b>

---

<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>105</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>108</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

BCS	body condition score (Körperkonditionsbeurteilungsscore)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DIT	Diiodotyrosin
EGF	epidermal growth factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EIA	Enzymimmunoassay
EKH	Europäisch Kurzhaar
ELH	Europäisch Langhaar
g	Gramm
IGF	insulin-like growth factor (insulinähnlicher Wachstumsfaktor)
IgG	Immunglobulin G
ml	Milliliter
mm	Millimeter
o. g.	oben genannt
PBDE	polybromierte Diphenylether
SPS	Schilddrüsenpalpationsscore
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TGF	transforming growth factor (transformierender Wachstumsfaktor)
TPO-AK	Antikörper gegen die Schilddrüsenperoxigenase
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreoida-Stimulierendes-Hormon (Thyreotropin)
T3	Triiodothyronin
T4	Thyroxin
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel



## I. EINLEITUNG

Die feline Hyperthyreose ist eine multisystemische Erkrankung, der eine übermäßige Produktion der Schilddrüsenhormone T3 (Triiodothyronin) und T4 (Thyroxin) zugrunde liegt. Ursächlich liegen meist gutartige Adenome, eine adenomatöse Hyperplasie, seltener bösartige Karzinome vor. Seit Erstbeschreibung des Krankheitsbildes 1979 ist eine steigende Prävalenz zu verzeichnen; die geographische Verteilung scheint zu variieren. SCARLETT und Mitarbeiter (1985) beschrieben 1985 eine Prävalenz von 4,5 % im Vereinigten Königreich. In Nordamerika wurde eine Prävalenz von 2,0 % für den Zeitraum von 1993 - 1997 angegeben, in Japan 2002 von 8,9 % und in Deutschland 2005 von 11,4 % (SCARLETT et al., 1988; MIYAMOTO et al., 2002; EDINBORO et al., 2004c; SASSNAU, 2006). Die Hyperthyreose ist mittlerweile die häufigste Endokrinopathie bei mittelalten und älteren Katzen (PETERSON et al., 1979).

Die Ätiopathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Epidemiologische Studien diskutieren eine multifaktorielle Genese, bestehend aus immunologischen, infektiösen, alimentären, Umwelt- oder genetischen Faktoren. Fortschreitendes Alter, weibliches Geschlecht, Fütterung von Dosenfutter mit schwankendem Jodgehalt und chemikalischen Rückständen (Weichmacher wie Bisphenol A) oder Soja-Isoflavone sowie die Belastung mit in der Umwelt vorkommenden Schilddrüsendisruptoren (polybromierten Diphenylethern) sollen die Entstehung der Hyperthyreose fördern oder ursächlich bedingen (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; MARTIN et al., 2000; EDINBORO et al., 2004c; OLCZAK et al., 2005).

Ziele dieser kumulativen Arbeit waren die prospektive Erfassung der Prävalenz der Hyperthyreose bei Katzen ab einem Alter von acht Jahren innerhalb eines Jahres in einer Klinikpopulation in Süddeutschland und der Vergleich mit der retrospektiven Prävalenz des Vorjahres. Es sollte festgestellt werden, wie häufig die Diagnose nach dem klinischem Verdacht bestätigt wurde und wie sich Befunde der klinischen Untersuchung betroffener Tiere zu denen mit anderen Erkrankungen unterscheiden. Angaben zu demographischen Aspekten sowie Haltungs- und Fütterungsmanagement wurden aus Fragebögen für Besitzer von älteren Katzen erfasst, um potentielle Risikofaktoren zu identifizieren.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Ätiopathogenese der feline Hyperthyreose**

Die Ätiologie der feline Hyperthyreose ist bis heute nicht eindeutig geklärt (OLCZAK et al., 2005; ETTINGER et al., 2010). Zahlreiche epidemiologische und molekularbiologische Studien postulieren prädisponierende Risikofaktoren und eine multifaktorielle Ätiopathogenese (GERBER et al., 1994; SCARLETT, 1994; KASS et al., 1999; PETERSON, 2012). Im Folgenden sollen die für die Entstehung des Krankheitsbildes verantwortlichen, krankheitsfördernden Ursachen näher erläutert und die pathophysiologischen Veränderungen dargestellt werden.

#### **1.1. Pathophysiologische Veränderungen der Schilddrüse**

Bei der Katze ist nur die primäre Überfunktion bekannt, die direkt von der Schilddrüse ausgeht (HOLZWORTH et al., 1980; HOENIG et al., 1982; PETERSON et al., 1983). Beim Menschen hingegen werden selten auch die sekundäre (hypophysär bedingte) und tertiäre (hypothalamisch bedingte) Form beschrieben (FISHER, 1996; DERWAHL, 1999). Die Hyperthyreose wird als Syndrom definiert, bei dem ein kataboler Stoffwechselzustand besteht. Dieser wird durch die übermäßige Produktion und Sekretion von Schilddrüsenhormonen hervorgerufen, welche eine gesteigerte Wirkung auf zahlreiche Organ- und Stoffwechselfunktionen ausüben (FELDMAN & NELSON, 2004).

Die Schilddrüsenhormonregulation unterliegt einem neuroendokrinen Regelmechanismus, der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse. Im Hypothalamus wird TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon, Thyreoliberin) gebildet, das direkt über das hypophysäre Pfortadersystem zum Hypophysen-Vorderlappen gelangt, um dort über die Aktivierung von TRH-Rezeptoren die Produktion und Sekretion von TSH zu stimulieren (FELDMAN & NELSON, 2004; GUYTON & HALL, 2006). Somatostatin setzt die Reaktion der Hypophyse auf TRH herab (ARIMURA & SCHALLY, 1976). Bei der Hyperthyreose kommt es durch negative Rückkopplung der Schilddrüsenhormone zur permanenten Suppression der TSH-Sekretion; folglich zeigt auch hier die Hypophyse eine verminderte Ansprechbarkeit auf TRH. Dies

konnten GRAVES und PETERSON (1994) nach Applikation von TRH an hyperthyreote und euthyreote Katzen zeigen, da der T4-Anstieg bei den erkrankten Tieren signifikant geringer als bei den gesunden Tieren ausfiel (GRAVES & PETERSON, 1994; PETERSON et al., 1994). Allerdings gab es zwischen beiden Populationen auch einen großen Überlappungsbereich, der die eindeutige Interpretation der Testergebnisse erschwerte. Leider existiert für die Katze noch keine validierte TSH-Nachweismethode um, wie in der Humanmedizin, den Anstieg von TSH auf TRH-Gabe zu messen.

Nach TRH-Stimulation bindet das in der Adenohypophyse gebildete Glykoprotein TSH an G-Protein-gekoppelte TSH-Rezeptoren auf der basalen Thyreozytenoberfläche und aktiviert die membranständige Adenylatzyklase. Durch die Bildung des Second-Messengers cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) werden die sekretorischen Aktivitäten der Zelle erhöht, was bereits nach kurzer Zeit zur Proteolyse des Thyreoglobulins, einem transmembranösen Jodtransport, der Jodierung der Tyrosinreste sowie zur Größenzunahme der Thyreozyten führt (GUYTON & HALL, 2006). Die Schilddrüsenhormone T3 und T4, welche aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften frei diffundieren können, werden sezerniert. Monoiodotyrosin (MIT) und Diiodotyrosin (DIT) werden anschließend enzymatisch dejodiert und als Jod und Tyrosin recycelt, um für die erneute Hormonsynthese zur Verfügung zu stehen (GUYTON & HALL, 2006).

Die TSH-Sekretion wird über eine negative Rückkopplung der Schilddrüsenhormone reduziert (FISHER, 1996), indem T4 in der Hypophyse zu T3 dejodiert wird. Beim Menschen existiert auch für die TRH-Sekretion im Hypothalamus ein analoger negativer Feedback-Mechanismus (FISHER, 1996), welcher allerdings bei den Fleischfressern bisher nicht gefunden werden konnte (FELDMAN & NELSON, 2004). Bei intakter Hypophysen-Schilddrüsen-Achse kommt es durch negative Rückkopplung zur Reduktion der hypophysären TSH-Sekretion und konsekutiv zum Absinken des T4-Spiegels. Bei Hyperthyreose hingegen verläuft die T4-Sekretion TSH-unabhängig und kann auch durch hohe Dosen exogenen T3 nicht beeinflusst werden (PETERSON et al., 1990; ETTINGER et al., 2010). Durch die Gabe von exogenem T3 beim Triiodthyronin-Suppressionstest kann somit eine Unterscheidung von eu- und hyperthyreoten Tieren erfolgen. Diese Diagnostik ist jedoch aufgrund von langer

Testdauer und frequenter Tabletteneingabe nicht zur routinemäßigen Bestätigung einer Hyperthyreose als vielmehr dem Ausschluss einer solchen dienlich (ETTINGER et al., 2010; KRAFT & DÜRR, 2014).

Bei hyperthyreoten Katzen wird die TSH-Sekretion durch negatives Feedback unterdrückt und liegt häufig an der unteren Nachweisgrenze, was das Problem der geringen Sensitivität von TSH bei Verwendung von Testkits für Hund und Mensch noch weiter verstärkt (WAKELING et al., 2008; WAKELING, 2010; WAKELING et al., 2011).

Bei euthyreoten Tieren kommt es durch TSH-Applikation zu einem T4-Anstieg. MOONEY und Mitarbeiter (1996) zeigten dies auch bei hyperthyreoten Katzen mit nur fraglich erhöhten T4-Werten (MOONEY et al., 1996). Wahrscheinlich konnte gesundes Restgewebe auf die Stimulation reagieren. In einer anderen Studie konnte hingegen bei eindeutig hyperthyreoten Katzen keine Erhöhung des T4-Wertes durch TSH-Gabe provoziert werden. Dies wird auf eine TSH-unabhängige Hormonproduktion zurückgeführt (PETERSON et al., 1983).

Neben dem Hypophysen-Hypothalamus-Schilddrüsen-System wird die Schilddrüsenfunktion teilweise auch intrathyroidal moduliert. Bei dieser Autoregulation wird die Empfindlichkeit der Thyreozyten auf TSH verändert, je nach zur Verfügung stehender Jodkonzentration. Bei exzessiver Jodzufuhr kommt es durch den Wolff-Chaikoff-Effekt zur Verringerung der Jodierung von Thyreoglobulin, um eine massive Hormonsekretion zu verhindern (WOLFF & CHAIKOFF, 1948b). RANZ und Mitarbeiter (2003) zeigten, dass bei zunehmender Aufnahme von Jod auch bei Katzen ein Absinken der Schilddrüsenkonzentration zu beobachten ist. Bei Jodmangel hingegen wird zunächst vermehrt das jodärmere T3 produziert (FISHER, 1996; RANZ et al., 2003b). In einer Studie von 2013 wurden erkrankte Katzen mit einer Diät mit niedrigem Jodgehalt gefüttert, und bereits nach vier Wochen konnte ein Abfall der T4-Konzentration sowie eine Verbesserung der klinischen Symptome verzeichnet werden, ohne dass nennenswerte Nebenwirkungen auftraten (VAN DER KOOIJ et al., 2013). Allerdings beziehen sich die Ergebnisse auf einen nur zweimonatigen Untersuchungszeitraum, und es ist keine Angabe zu den Langzeiteffekten möglich.

Des Weiteren unterliegen die Schilddrüsenhormone äußeren Einflüssen. Bei

euthyreoten Katzen konnten episodische Schwankungen der T4-Werte festgestellt werden (PETERSON et al., 1988); beim Menschen existieren zudem jahreszeitliche Schwankungen. Weiterhin findet eine Beeinflussung durch Alter, Ernährung und Gesundheitszustand statt (FISHER, 1996). Nach einem initialen Abfall der Schilddrüsenhormone bis zum Alter von fünf Jahren konnten THODAY und Mitarbeiter (1984) anschließend eine Plateauphase für den T3-Wert und einen Anstieg des T4-Wertes bei älteren Katzen feststellen (THODAY et al., 1984). SKINNER (1998) beobachtete selbiges bei Katzen für den T3-Wert, jedoch nicht für den Thyroxinwert (SKINNER, 1998). Außerdem werden hereditäre und umweltbedingte Einflüsse vermutet. Bei Katzen aus dem gleichen Haushalt konnte nur eine geringe Varianz in der Hormonkonzentration gemessen werden. Auch hatten weibliche Tiere tendenziell höhere Werte. Kastrationsstatus und Rasse hatten keinen Einfluss (THODAY et al., 1984).

#### **1.1.1. Anatomisch-morphologische Veränderungen der Schilddrüse**

Physiologischerweise besteht die Glandula thyreoidea aus zwei länglich-ovalen Schilddrüsenlappen, die kaudal durch ein Mittelstück, dem Isthmus, verbunden sind. Dieser fehlt bei der Katze jedoch häufig oder ist allenfalls schwach ausgebildet. Die Schilddrüse liegt der Trachea meist in Höhe der ersten sieben bis zehn Trachealspangen dorsolateral auf und befindet sich kaudal des Larynx. (MOSIMANN & KOHLER, 1990; SINOWATZ & HEES, 2000). Die unter dem Musculus sternohyoideus und sternothyroideus liegende Schilddrüse wird lateral von der Arteria carotis communis und medial von der Trachea begrenzt. Sie ist umgeben von einer zarten Bindegewebskapsel, von welcher gefäß- und nervenführende Septen ins Innere ziehen und das Organ in feine, unregelmäßige Lobuli unterteilen.

Eine an Hyperthyreose erkrankte Katze leidet in der Regel an einem funktionell überaktiven endokrinen Tumor, welcher mitunter bereits als Kropf während der klinischen Untersuchung ertastet werden kann. Eine gründliche klinische Untersuchung liefert somit wichtige Hinweise auf die Erkrankung (LEAV et al., 1976; PETER et al., 1991; GERBER et al., 1994; PETERSON & WARD, 2007).



**Abbildung 1:** Frei präpariert dargestellte, vergrößerte Schilddrüse kaudal des Kehlkopfes beidseits lateral der Trachea anliegend. Zum Größenvergleich wurde eine 10-Cent-Münze herangezogen (KÖHLER et al., 2016).

Mithilfe der leicht durchführbaren, nicht invasiven Sonographie der Schilddrüse kann deren Größe, Form, Struktur und Lage beurteilt werden. Die Länge der Schilddrüse beträgt im Mittel 18,3 mm, ihre Breite 2,4 mm und ihre Höhe 4,3 mm. Das per Rotationsellipsoidmethode berechnete mittlere Volumen eines Schilddrüsenlappens gesunder Katzen beträgt  $0,11 \pm 0,05$  Milliliter (ml). Werte über 0,15 ml sind als Vergrößerung anzusehen (REESE et al., 2001). Hyperthyreote Katzen weisen eine Größenzunahme des Organs auf, welche mehr auf eine Verdickung des Organs mit Abrundung des Querschnitts als auf eine Längenzunahme zurückzuführen ist (REESE et al., 2001). Das mittlere Volumen bei erkrankten Tieren beträgt  $0,55 \pm 0,06$  Milliliter (ml). Die Schilddrüsenengröße scheint bei der Katze im Gegensatz zum Hund nicht von Körpergröße und Körpergewicht abhängig zu sein. Allerdings haben intakte Kater signifikant größere Schilddrüsen als kastrierte Tiere oder Kätzinnen (REESE et al., 2001).

Neben der Größenzunahme des erkrankten Organs hyperthyreoter Katzen können weitere sonographische Veränderungen, wie Inhomogenität, reduzierte Echogenität und solitäre oder multiple noduläre Bezirke, festgestellt werden. Die Abgrenzbarkeit zu dem stärker echogenen Bindegewebe und der echoärmeren

Muskulatur bleibt in der Regel erhalten (REESE et al., 2001; REESE et al., 2002; WISNER et al., 2002; POULSEN NAUTRUP et al., 2007). Bei der Untersuchung mittels farbkodierter Dopplersonographie können bei hyperthyreoten Katzen verstärkte peri- und intranoduläre Vaskularisationen nachgewiesen werden, bei gesunden Katzen sind hingegen keine intrathyreodialen Gefäße nachweisbar (REESE et al., 2001; REESE et al., 2002; POULSEN NAUTRUP et al., 2007). Bei Vorliegen einer überdurchschnittlichen Vergrößerung (hierbei auch mit Längenzunahme), ausgeprägter Inhomogenität, deutlicher Vaskularisation und schlechter Abgrenzbarkeit zur Umgebung sollte an ein Schilddrüsenkarzinom gedacht werden. Dies sollte jedoch immer durch zytologische oder histopathologische Befunde bestätigt werden (REESE et al., 2001; WISNER et al., 2002; POULSEN NAUTRUP et al., 2007).

Bei einem unauffälligen Ultraschallbefund kann eine Störung der Schilddrüsenfunktion nicht ausgeschlossen werden. Auch ektopisches oder akzessorisches Schilddrüsen Gewebe im kaudalen Halsbereich, Thoraxeingang und im kranialen Mediastinum kann nicht per Ultraschall sondern nur mit Szintigraphie nachgewiesen werden (WISNER et al., 2002). Im Rahmen einer Studie konnte eine Übereinstimmung von über 85,7 % zwischen den beiden bildgebenden Untersuchungsverfahren hinsichtlich der Identifikation von verändertem Schilddrüsen Gewebe festgestellt werden (WISNER et al., 1994).

### **1.1.2. Histopathologische Veränderungen der Schilddrüse**

Das Schilddrüsenparenchym besteht aus Follikeln, deren Wand aus einer Basalmembran mit Blut- und Lymphgefäßen sowie einem zirkulär angeordneten einschichtigen Epithel aus Thyreozyten besteht. Die aktive Form der jodreichen Schilddrüsenhormone als Bestandteil des Glykoproteins Thyreoglobulin wird im Kolloid der Follikel gespeichert. Dies ist eine Besonderheit der Schilddrüse, da in anderen endokrinen Drüsen nur inaktive Vorstufen gespeichert werden (BÖCK & LIEBICH, 2003). Je nach Funktionszustand der Follikel schwanken die Kolloidmenge sowie die Höhe der Thyreozyten. In der Speicherphase sind die Follikel prall mit verdichtetem Kolloid gefüllt und werden von abgeplatteten Thyreozyten ausgekleidet. Durch diesen Vorrat können Jodmangelzustände einige Monate ausgeglichen werden ohne, dass klinische Symptome entstehen (GUYTON & HALL, 2006). In der aktiven Sekretionsphase hingegen nehmen die Thyreozyten eine hochprismatische Form an, das Kolloid wird durch Proteasen

aufgelockert, und nach lysosomaler Spaltung werden die Schilddrüsenhormone aus dem Thyreoglobulin freigesetzt und in den Blutkreislauf abgegeben.

Die bei der feline Hyperthyreose größtenteils vorliegenden benignen Veränderungen der Schilddrüsenfollikelzellen entwickeln sich vermutlich über einen monate- bis jahrelangen Zeitraum. In über 98,0 % der Fälle liegen solitäre Adenome oder multinoduläre adenomatöse Hyperplasien vor, in weniger als 2,0 % hingegen Schilddrüsenkarzinome. Letztere können auch aus initial gutartigen Veränderungen entstehen (HOENIG et al., 1982; PETER et al., 1987). Karzinomatös entartete Areale können in direkter Nachbarschaft zu adenomatös hyperplastisch entarteten Arealen liegen (HIBBERT et al., 2009). In 70 bis 80 % der Fälle sind beide Schilddrüsenlappen betroffen (PETERSON et al., 1983; FELDMAN & NELSON, 2004; PETERSON & WARD, 2007). Einzelne hyperplastische Follikel können eine Größe von kleiner 1 mm bis 3 mm haben, da ihre Thyreozyten sowie die Zellkerne zum hochprismatischen Epithel verändert sind (HOENIG et al., 1982; PETER et al., 1987; GERBER et al., 1994). Zwischen hyperplastischen Arealen befinden sich häufig auch physiologische Follikel mit inaktivem Epithel, welche jedoch durch die angrenzenden nodulären Veränderungen komprimiert sein können (GERBER et al., 1994). In der histologischen Untersuchung können auch Pseudofollikel vorliegen, die aus mehreren Zellschichten bestehen (GERBER et al., 1994).

Neben der Schilddrüsenhormonsynthese produziert die Schilddrüse außerdem noch Calcitonin in den parafollikulären C-Zellen. Dieses Peptidhormon ist wichtig für die Regulation des Calciumstoffwechsels im Körper, was jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht näher besprochen wird (FELDMAN & NELSON, 2004).

### **1.1.3. Veränderungen auf zellulärer Ebene**

Diverse Studien haben sich mit der Aufklärung der nach erfolgreicher Hormon-Rezeptor-Bindung ablaufenden Signalkaskade beschäftigt (DELEMER et al., 1992; KOHN et al., 1995; HAMMER et al., 2000; WARD et al., 2005). Im Fall der Schilddrüsenhormonregulation ist die Freisetzung von cAMP im Zellinneren der Thyreozyten maßgeblich für den weiteren Ablauf. Die Zellmembran enthält neben dem Rezeptor auch stimulierende und/oder inhibitorische Guanylnucleotid-bindende Proteine ( $G_s$  bzw.  $G_i$ ). TRH und TSH sind  $G_s$ -aktivierende Botenstoffe und führen zu einem zytosolischem



cAMP-Konzentrationsanstieg (KOHN et al., 1995). Bei hyperthyreoten Katzen konnten HAMMER und Mitarbeiter (2000) eine signifikant reduzierte Expression inhibitorischer  $G_i$ -Proteine (genaugenommen des  $G_{i2}$ ) nachweisen (HAMMER et al., 2000); die Expression stimulierender  $G_s$ -Proteine zeigte keinen Unterschied (PETERSON & WARD, 2007). Durch die reduzierte Expression der hemmenden  $G_i$ -Proteine ist auch die Inhibition der TSH-Wirkung vermindert und es kommt bei erkrankten Katzen zu einer Hypersekretion der Schilddrüsenhormone. Beim Mensch ist bekannt, dass eine Überexpression der  $G_s$  und eine reduzierte Expression der  $G_i$  zum Syndrom des Kropfes führt (DELEMER et al., 1992; SELZER et al., 1993).

Initial wurde zudem eine autoimmune Ursache der felines Hyperthyreose, ähnlich der der Basedow'schen Krankheit beim Menschen, diskutiert. Beim Morbus Basedow (oder Graves Disease) können Antikörper, sogenannte TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper), TPO-AK (Antikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase) und auch Tg-AK (Thyreoglobulin-Antikörper) nachgewiesen werden, welche unter anderem die Wirkung von TSH imitieren und die Schilddrüsenhormon-Produktion und -Sekretion stimulieren (SARAVANAN & DAYAN, 2001). Charakteristischerweise sind hierbei beide Schilddrüsenlappen gleichermaßen betroffen. Auch bei der Hyperthyreose der Katze liegt meist eine bilaterale Beteiligung vor (PETERSON et al., 1983; GERBER et al., 1994; BELFIORE et al., 2001), was zunächst eine ähnliche Genese nahelegte. Eine autoimmune Genese ist bei der felines Hyperthyreose jedoch unwahrscheinlich.

In einer kleineren Studie konnten mittels Immunfluoreszenz Autoantikörper gegen Schilddrüsen Gewebe bei hyperthyreoten Katzen detektiert werden (KENNEDY & THODAY, 1988). PETER und Mitarbeiter (1987) bewiesen jedoch nach Transplantation von adenomatös entartetem Schilddrüsen Gewebe von Katzen in Knock-out-Mäuse ein Fortbestehen des autonomen Wachstums und der Funktion (PETER et al., 1987). Selbiges hatten die Wissenschaftler zuvor für den Menschen nachgewiesen (PETER et al., 1985), wobei sich hier die Schilddrüsenveränderungen nach einiger Zeit normalisierten.

Im Serum hyperthyreoter Katzen wurden keine thyreoideastimulierenden Faktoren nachgewiesen (NGUYEN et al., 2002). NGUYEN und Mitarbeiter (2002) klonierten den felines TSH-Rezeptor und übertrugen ihn in eine embryonale Nierenzelllinie. Mithilfe von Immunglobulin G (IgG) von an Morbus Basedow

erkrankten Menschen wurde die cAMP-Signaltransduktion in besagter Nierenzelllinie in Gang gesetzt. Wiederholte man den Versuch mit IgG von hyperthyreoten Katzen, konnte hingegen keine Aktivierung der Kaskade nachgewiesen werden (NGUYEN et al., 2002). PETERSON und Mitarbeiter (1987) inkubierten Schilddrüsenzellen von Ratten mit Immunglobulin G (IgG) von eu- und hyperthyreoten Katzen und untersuchten die cAMP-Konzentration. Ein signifikanter Unterschied wurde jedoch weder bei der Inkubation mit IgG von hyperthyreoten Katzen noch bei der Inkubation mit IgG euthyreoter Tiere gemessen (PETERSON et al., 1987). Vorhandene thyroideastimulierende Faktoren hätten die intrazelluläre cAMP-Konzentration ansteigen lassen. Dies konnte nach Inkubation der Rattenzelllinie mit IgG von an Morbus Basedow erkrankten Menschen nachgewiesen werden. Eine zum Morbus Basedow analoge autoimmune Ursache wurde somit für die feline Hyperthyreose ausgeschlossen. Sogar in einem TSH-freien Medium zeigten Schilddrüsenzellen hyperthyreoter Katzen Funktionalität und Wachstum, was das Vorhandensein der intrinsischen Autonomie der Schilddrüsenfollikelzellen unterstreicht (PETER et al., 1991). Verschiedene auto- und parakrine Wachstumsfaktoren (Plättchenfaktoren, epidermale und insulinartige Wachstumsfaktoren) wurden in den Thyreozyten von Katzen nachgewiesen (BROWN et al., 1992; FELDMAN & NELSON, 2004). Diese, das Wachstum der Thyreozyten, aber nicht die Sekretion von Schilddrüsenhormonen fördernden Autoantikörper, wurden auch bei Patienten mit Morbus Basedow, toxisch nodulärer Struma, Hashimoto Thyroiditis und gutartigem Kropf detektiert (BROWN, 1995). Die klinische Bedeutung ist jedoch sowohl beim Mensch, als auch der Katze derzeit noch unklar.

Auch genetische Komponenten wurden in der Vergangenheit durch verschiedene Studien näher beleuchtet (KOPP, 2001; PEETERS et al., 2002; WATSON et al., 2005). Beispielsweise treten beim Menschen häufig im zehnten Exon Mutationen im TSH-Rezeptor-Gen auf (KOPP, 2001). Durch aktivierende Mutationen des TSH-Rezeptors bleibt selbiger auch ohne Ligandenbindung aktiviert, was wiederum zu einer Aktivierung der stimulierenden G-Proteine führt und folglich zu einem Anstieg der cAMP-Konzentration. Eine Punktmutation wurde von PEETERS und Mitarbeitern (2002) bei vier von zehn hyperthyreoten Katzen nachgewiesen (PEETERS et al., 2002). Bei WATSON und Mitarbeitern (2005) zeigten 28 von 50 hyperthyreoten Katzen mindestens eine Mis-Sense-Mutation im

TSH-Rezeptor-Gen (WATSON et al., 2005). Letztgenannte Mutation kommt auch bei der toxisch nodulären Struma des Menschen vor und illustriert somit erneut die Ähnlichkeit dieses artübergreifenden Krankheitsbildes. PEARCE und Mitarbeiter (1997) stellten keine TSH-Rezeptor-Mutation bei hyperthyreoten Katzen fest (PEARCE et al., 1997).

Ferner wurde untersucht, ob eine abnormale Expression verschiedener Onkogene zur Pathogenese der felines Hyperthyreose beiträgt. MERRYMAN und Mitarbeiter (1999) entdeckten eine Überexpression des Onkogens c-Ras in hyperplastisch adenomatös veränderten Schilddrüsen (MERRYMAN et al., 1999). Dieses Proto-Onkogen führt bei der Kanzerogenese zur unregulierten Stimulation der Mitose. Der auslösende Trigger für die erhöhte Expression des Onkogens sowie die Bedeutung hinsichtlich der felines Hyperthyreose ist bislang noch ungeklärt. Desweiteren konnte im Schilddrüsengewebe immunhistochemisch weder bc12, ein Apoptose-verhinderndes Onkogen, noch p53, ein Tumor-Suppressor-Gen nachgewiesen werden (MERRYMAN et al., 1999).

## **1.2. Risikofaktoren**

Zahlreiche prädisponierende Faktoren wurden in der Vergangenheit in epidemiologischen Studien näher untersucht, um die multifaktorielle Genese der felines Hyperthyreose besser zu verstehen und folglich dem dramatischen Prävalenzanstieg durch gezielte Prävention und Vermeidung der auslösenden Faktoren entgegen wirken zu können. Durch die kontinuierliche, lebenslange Auseinandersetzung mit in der Umwelt vorkommenden Thyroid-Disruptoren, diversen Chemikalien oder strumigenen Substanzen in Wasser und Nahrung kann bei der Katze initial ein gutartiger Kropf entstehen, welcher unter Umständen zu autonomen Wachstum und Funktion führt. So wurde postuliert, dass Rassekatzen seltener erkranken, die Fütterung von Dosenfutter mit stark schwankendem Jodgehalt, die Verwendung von Katzenstreu oder Antiparasitika, reine Wohnungshaltung und der Kontakt mit Pestiziden das Risiko erhöhen (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; MARTIN et al., 2000; PETERSON & WARD, 2007). In der Humanmedizin sind das kropfauslösende Potential von Weichmachern und pflanzlichen Isoflavonen sowie deren dosis-, zeit- und altersabhängige kumulative Effekte bereits bekannt. Besonderes Augenmerk legten die Wissenschaftler der Veterinärmedizin auf den Abbauvorgang dieser Substanzen. Die meisten der strumigenen Stoffe werden durch Glukuronidierung

abgebaut, welche bei der Spezies Katze im Gegensatz zu Hasen, Meerschweinchen, Hunden und Menschen wesentlich langsamer abläuft (CHIU & HUSKEY, 1998; FELDMAN & NELSON, 2004; PETERSON & WARD, 2007). Weiterhin findet der Abbau der Schilddrüsenhormone, neben der hauptsächlichen Dejodierung, in geringem Maße ebenfalls durch Glukuronidierung und Sulfatierung in Leber und Niere statt (GRECO & STABENFELDT, 2002).

### **1.2.1. Signalement**

Die Hyperthyreose betrifft vor allem mittelalte bis alte Katzen. So stellte unter anderem SASSNAU (2006) im Berliner Patientenkontext eine Prävalenz von 11,4 % unter den achtjährigen und älteren Katzen fest. Wurde nur die Population der über 13-jährigen betrachtet, stieg die Häufigkeit der Hyperthyreose auf 25,0 % an (SASSNAU, 2006). In der Literatur findet sich eine Altersspanne von vier bis 25 Jahre (VENZIN & VANNINI, 1990; STEPHENS et al., 2014). Das mittlere Alter beträgt bei PETERSON und Mitarbeitern (1983) 12,8 Jahre, bei VENZIN und VANNINI (1990) 13,7 Jahre, bei THODAY und MOONEY (1992) 13,0 Jahre und in einer aktuellen Studie aus England von STEPHENS und Mitarbeitern (2014) 15,4 Jahre (PETERSON et al., 1983; VENZIN & VANNINI, 1990; THODAY & MOONEY, 1992; STEPHENS et al., 2014). SCARLETT und Mitarbeiter (1994) beschrieben die feline Hyperthyreose als häufigste Endokrinopathie bei Katzen über sechs Jahren. Die von KRAFT und Mitarbeiter (1999) untersuchten Katzen waren acht Jahre oder älter, und bei BUCKNELL und Mitarbeitern (2000) waren nur 16 % der hyperthyreoten Tiere unter zehn Jahre alt (SCARLETT, 1994; KRAFT & BÜCHLER, 1999; BUCKNELL, 2000). Zu bedenken ist jedoch, dass auch die Erkrankungsdauer bis zur Diagnosestellung sehr variabel sein kann; durchschnittlich beträgt sie 5,4 Monate (THODAY & MOONEY, 1992).

Eine Geschlechtsprädisposition wird sehr widersprüchlich beschrieben. SCARLETT und Mitarbeiter (1988, 1994), KASS und Mitarbeiter (1999) sowie STEPHENS und Mitarbeiter (2014) stellten keinen Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen weiblichen und männlichen Tieren fest (SCARLETT et al., 1988; SCARLETT, 1994; KASS et al., 1999; STEPHENS et al., 2014). Der Kastrationsstatus zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die Erkrankungsrate (STEPHENS et al., 2014). Auch WAKELING und Mitarbeiter (2009) und DE WET und Mitarbeiter (2009) kamen zu dem Ergebnis, dass das

Geschlecht keinen Einfluss auf das Risiko zu erkranken, hat (DE WET et al., 2009; WAKELING et al., 2009a). Dahingegen sahen EDINBORO und Mitarbeiter (2004) einen Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und Erkrankung (EDINBORO et al., 2004c). MARTIN und Mitarbeiter (2000) postulierten ein 30 % höheres Erkrankungsrisiko für weibliche Katzen, diese Tendenz war jedoch nicht statistisch signifikant (MARTIN et al., 2000). Auch OLCZAK und Mitarbeiter (2005) fiel ein höheres Risiko für weibliche Katzen auf (OLCZAK et al., 2005). Auch bei dem der felines Hyperthyreose größtenteils entsprechendem humanen Pendant, der toxisch nodulären Struma, erkranken Frauen drei bis fünffach häufiger (STUDER et al., 1985).

Rassekatzen generell und insbesondere zwei genetisch nahverwandte Rassen, die Siamesen und die Himalaya-Katzen, zeigen ein reduziertes Risiko, an Hyperthyreose zu erkranken (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; OLCZAK et al., 2005). Bei den Untersuchungen von DE WET und Mitarbeitern (2009) zeigte die Gruppe der kurzhaarigen Rassekatzen und der kurzhaarigen Nicht-Rassekatzen ein geringeres Erkrankungsrisiko. Da in dieser Studie die endemische Katzenpopulation von Hongkong untersucht wurde, vermuteten die Wissenschaftler einen genetisch protektiven Faktor aufgrund orientalischer oder siamesischer Vorfahren innerhalb der Kurzhaarkatzen Hongkongs (DE WET et al., 2009). Auch WAKELING und Mitarbeiter (2009) zeigten, dass Rassekatzen seltener an Hyperthyreose erkranken (WAKELING et al., 2009a). Wurden die reinrassigen Katzen mit Mischlingen verglichen, hatten letztgenannte ein fast dreifach höheres Risiko (OR 2,91) als Tiere mit Stammbaum (EDINBORO et al., 2004c). In einer neueren Studie wurden ebenfalls Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsrate zwischen verschiedenen Rassen bestätigt. So zeigten STEPHENS und Mitarbeiter (2014), dass Burmesen, Perser, Siamesen und andere reinrassige Katzen sowie Kreuzungen reinrassiger Katzen ein geringeres Risiko als nicht reinrassige Tiere haben. Hierbei hatten Burmesen das geringste Risiko zu erkranken. Auch bei Mischlingen reinrassiger Katzen und British Kurzhaarkatzen wurde weniger häufig die Diagnose Hyperthyreose gestellt. Die Ursache hierfür bleibt unbekannt. Allerdings postulierten STEPHENS und Mitarbeiter (2014), dass die Rassen, welche seltener eine Hyperthyreose entwickeln, insgesamt eine geringere Lebenserwartung mit der Erkrankung haben oder die Endokrinopathie einfach später als nicht-reinrassige Tiere entwickeln (STEPHENS et al., 2014).

### 1.2.2. Einfluss der Fütterung

Mangelernährung oder Überversorgung von unterschiedlichen Nährstoffen im Katzenfutter können zur Schilddrüsendysfunktion führen. So entdeckten verschiedene epidemiologische Studien ein erhöhtes Risiko für Hyperthyreose beim Verzehr von Dosenfutter (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; MARTIN et al., 2000; EDINBORO et al., 2004c; OLCZAK et al., 2005). Die Ursache wurde in den Zutaten Fisch, Leber und Geflügelinnereien, dem variablen Jodgehalt sowie der Kunststoffauskleidung in leicht zu öffnenden Dosen und Schalen gesehen (EDINBORO et al., 2004c).

Besonders das Spurenelement Jod spielt im Stoffwechsel der Schilddrüse eine wesentliche Rolle. WOLFF und CHAIKOFF (1948) beschrieben schon im Jahr 1948 gleichnamigen Effekt, bei dem eine übermäßige Zufuhr von Jod die Aufnahme von Jod und die Jodierung in der für TSH-sensiblen Schilddrüse hemmt, um eine massive Hormonproduktion zu verhindern (WOLFF & CHAIKOFF, 1948a). Auch bei Katzen ist ein Absinken der Schilddrüsenhormonkonzentration nach vermehrter Jodaufnahme durch die Nahrung messbar (RANZ et al., 2003b), sofern keine toxisch noduläre Struma vorliegt. Diese würde durch übermäßige Jodzufuhr zu Symptomen einer manifesten Hyperthyreose führen. Bei einem Jodmangel ist die Schilddrüsenhormonproduktion eingeschränkt, und es kommt zu einer vermehrten Sekretion von TSH durch fehlende Hemmung des Feedback-Mechanismus des Hypothalamus. Durch Steigerung lokaler Proliferationsfaktoren (Insulin-like growth factor (IGF) und Epidermal growth factor (EGF)) und Verminderung des wachstumshemmenden Transforming growth factor (TGF) wird das Follikelepithel zur Funktionssteigerung und Hypertrophie angeregt (WILLIAMS et al., 1989). Die Schilddrüse passt sich nicht nur morphologisch durch Hypertrophie und Hyperplasie an, auch funktionell erfolgt eine Jodeinsparung, indem vermehrt das jodärmere T3 anstelle des T4 produziert wird, um so eine euthyreote Stoffwechsellage zu gewährleisten (GREER et al., 1968; DELANGE et al., 1972). Diese Anpassungsvorgänge sind reversibel. Niedrige Konzentrationen von TSH und Jod können die Apoptose hemmen, während hohe Dosen von Jod den programmierten Zelltod steigern oder zytotoxisch wirken (WILLIAMS, 1997). Hierbei ist besonders das Molekül Fas entscheidend, das sich auf der Oberfläche der Thyreozyten befindet und die Apoptose reguliert

(FELDKAMP et al., 1999). Studien in der Humanmedizin zeigten eine signifikant höhere Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in endemischen Jodmangelgebieten verglichen mit Regionen mit ausreichender Jodversorgung (MOSTBECK et al., 1998; AGHINI-LOMBARDI et al., 1999; LAURBERG et al., 2000). Sowohl Menschen wie auch Katzen entwickeln mit zunehmendem Alter multinoduläre Hyperplasien und Adenome (KRAFT, 1998; STANBURY et al., 1998; LAURBERG et al., 2000; REESE et al., 2002) und der Zusammenhang mit unzureichender Jodversorgung wurde in der Humanmedizin schon hinreichend untersucht. Auch in der Tiermedizin liegen einige Hinweise auf eine Kausalität vor (JOHNSON et al., 1992; KYLE et al., 1994; TARTTELIN & FORD, 1994). Jodmangel kann somit beim Mensch und beim Tier zur Schilddrüsenhyperplasie und zum Kropf führen (SCOTT et al., 1961; PATRICK, 2008; ZIMMERMANN, 2009; SORIGUER et al., 2011).

Da bei Fütterung von Dosenfutter ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen wurde (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; MARTIN et al., 2000; EDINBORO et al., 2004c; OLCZAK et al., 2005), untersuchten Wissenschaftler den Jodgehalt von Katzennahrung sowie die Folgen auf die Schilddrüse in verschiedenen Fütterungsstudien. Der Jodgehalt des Katzenfutters, besonders der in Dosenfutter, ist extrem variabel, sowohl im Vergleich von Produkten unterschiedlicher Hersteller als auch in der gleichen Charge desselben Herstellers. Im Kontext sollte auch die zeitliche Entwicklung der unterschiedlichen Empfehlungen hinsichtlich der Jodsupplementierung im Futter berücksichtigt werden. Kurz nach Erstbeschreibung der Hyperthyreose in den 80er-Jahren enthielten noch viele Futtermittel zehnfach höhere Gehalte des Spurenelements als empfohlen (MUMMA et al., 1986). Dies wurde aufgrund des vermuteten ätiologischen Zusammenhangs der Erkrankung mit der alimentären Jodzufuhr geändert und reduziert (DZANIS, 1994). Zehn Jahre später führte das jedoch zu dem Problem, dass 25 % der Futtermittel Jodgehalte unterhalb der Nachweisgrenze enthielten und somit nicht bedarfsdeckend waren (JOHNSON et al., 1992). RANZ und Mitarbeiter (2002) untersuchten kommerziell auf dem deutschen Markt erhältliche Alleinfuttermittel und stellten eine deutliche Variation des Jodgehaltes um den Faktor 30 fest (RANZ et al., 2002; RANZ et al., 2003a). Dies kann durch die unterschiedlichen Rohstoffe (Drüsengewebe, Leber, Niere und Fisch) und die unterschiedlichen Mengen an zugesetztem Jod durch die

Hersteller bedingt sein (EDINBORO et al., 2010). In der Studie von EDINBORO und Mitarbeitern (2004) konnte nachgewiesen werden, dass Katzen, welche eine Diät mit niedrigem Jodgehalt gefüttert bekommen, viermal häufiger an Hyperthyreose erkranken als Tiere, welche ein Futter mit moderatem Jodgehalt fressen (EDINBORO et al., 2004a). Misst man die renale Ausscheidung von Jod, zeigen hyperthyreote Katzen eine geringere Jodkonzentration im Urin, welche sich nach erfolgreicher Therapie der Hyperthyreose normalisiert (WAKELING et al., 2009b). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass nicht therapierte hyperthyreote Katzen Jod vermehrt speichern und/oder mehr Jod fäkal eliminieren. Studien in der Humanmedizin weisen darauf hin, dass nur geringe Reduzierungen in der optimalen Jodaufnahme das Risiko, an toxischer Knotenstruma zu erkranken, erhöhen können (LAURBERG et al., 2001). Geht man davon aus, dass hyperthyreote Katzen während der Entwicklung der Erkrankung zu wenig Jod mit der Nahrung aufgenommen haben, kann ebendies als potentieller Risikofaktor angesehen werden (WAKELING et al., 2009b). Jedoch sind prospektive Fütterungsstudien zum Beweis ausstehend.

Bei bereits hyperthyreoten Tieren kann eine jodreduzierte Diät jedoch als Therapieoption eingesetzt werden. Dies konnte durch drei Fütterungsstudien, welche 2011 auf der Tagung des American College of Veterinary Internal Medicine vorgestellt wurden, gezeigt werden. Die Wissenschaftler untersuchten hierbei die Auswirkungen von jodreduziertem Futter auf den T4-Wert und konnten nachweisen, dass die feline Hyperthyreose effektiv durch restriktive Jodzufuhr unter Kontrolle zu bringen ist (MELENDEZ et al., 2011b; MELENDEZ et al., 2011a; YU et al., 2011).

Neben Auswirkungen auf den T4-Wert wurde in zwei Kurzzeitstudien auch die Beeinflussung des fT4-Wertes durch Veränderungen in der Jodaufnahme gezeigt (TARTTELIN et al., 1992; RANZ et al., 2003b). TARTTELIN und Mitarbeiter (1992) untersuchten die renale Jodexkretion und die fT4-Werte im Blut von je zehn jungen Katzen, welche über zwei Wochen lang eine Diät mit unterschiedlichem Jodgehalt erhalten hatten. Eine starke inverse Korrelation zwischen Blut- und Urinwerten wurde festgestellt. Nach 14 Tagen war die renale Jodausscheidung in den Gruppen, welche jodreiches Futter erhielten, erhöht, wohingegen die fT4-Werte in diesen Gruppen gesunken waren. Die Daten waren jedoch nicht ausreichend, um eine Empfehlung über die Höhe von gesunden oder



schädlichen Jodaufnahmemengen formulieren zu können (TARTTELIN et al., 1992). In einer fünfmonatigen Fütterungsstudie hingegen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der  $ft_4$ -Werte bei Katzen, welche mit einer jodarmen oder jodreichen Diät gefüttert wurden, festgestellt (KYLE et al., 1994). Zwei wesentliche Unterschiede, neben der Studiendauer, sind hierbei zu nennen. Einmal handelte es sich bei letztgenannter Studie um Futter der genau gleichen Charge und Marke, und die Katzen wurden entweder mit einer niedrig- oder hochdosierten jodhaltigen Diät gefüttert. In zuvor genannter Studie handelte es sich lediglich zweimal generell um Feuchtfutter, und die Tiere bekamen im zweiwöchigen Abstand sowohl jodreiches sowie jodarmes Futter. Katzen sind somit genau wie andere Spezies trotz länger andauerndem Jod-Mangel oder -Überfluß in der Lage, die Schilddrüsenhormone mittels noch nicht vollständig geklärter Adaptionsmechanismen im Referenzbereich zu halten. Große Schwankungen in der alimentären Jodzufuhr können jedoch zu Erkrankungen der Schilddrüse bei Katzen führen (TARTTELIN et al., 1992; KYLE et al., 1994; TARTTELIN & FORD, 1994).

Es bleibt folglich schwierig, eine klare Aussage hinsichtlich der alleinigen Rolle von mangelnder, exzessiver oder stark variierender Jodzufuhr in der Genese der Hyperthyreose zu treffen (KYLE et al., 1994; EDINBORO et al., 2004c), zumal auch additive Aspekte mit strumigenen Substanzen oder der Mangel an anderen Mikronährstoffen wie Eisen, Selen, Zink und Vitamin A berücksichtigt werden müssen (SCOTT, 1969; FOSTER et al., 2001).

Neben Jod spielt auch das antioxidativ wirkende Selen eine wichtige Rolle im Immunsystem und bei der Schilddrüsenhormonregulation (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011). Die im Gewebe ablaufende Dejodierung von  $T_4$  zu  $T_3$  findet durch ein Selen enthaltendes Enzym statt (DUNTAS, 2010; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011). Tatsächlich zeigen Studien in der Humanmedizin in selenarmen Regionen bei gleichzeitig vorliegendem mildem Jodmangel eine höhere Prävalenz von knotigen Veränderungen sowie eine Vergrößerung des Schilddrüsengewebes (RASMUSSEN et al., 2011). FOSTER und Mitarbeiter (2001) untersuchten das Blut von zwei Katzenpopulationen; eine lebte in einer Region mit einer hohen Hyperthyreose-Inzidenz und die andere in einer Region mit einer niedrigen Erkrankungsrate. Die Autoren fanden keinen Unterschied hinsichtlich der Selenkonzentration (FOSTER et al., 2001). Allerdings hatten alle

Katzen einen fünffach erhöhten Selengehalt im Blut, verglichen mit dem von Menschen oder Ratten, was durch den hohen Gehalt an Selen im Katzenfutter bedingt war (MUMMA et al., 1986; SIMCOCK et al., 2005). In einer Studie, in der Katzenwelpen eine selenarme Diät gefüttert bekamen, stieg die T4-Konzentration signifikant, während die T3-Konzentration abfiel (YU et al., 2002). Der Verdacht liegt nahe, dass auch Selen, speziell ein Mangel an diesem Spurenelement in der Nahrung, in synergistischer Manier zur Entwicklung der typischen Laborwertveränderungen der Hyperthyreose beitragen kann (YU et al., 2002; RASMUSSEN et al., 2011).

Viele Katzenfuttermittel enthalten Soja-Isoflavone (COURT & FREEMAN, 2002; BELL et al., 2006). Diese bekanntermaßen die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse negativ beeinflussenden Proteine, besonders Genistein und Daidzein, werden üblicherweise als billige Eiweißquelle verwendet. Dies geschieht in Mengen, welche in der Lage sind, mit der Schilddrüsenhormonproduktion zu interferieren und diese zu vermindern. Soja-Isoflavone inhibieren die Konvertierung von T4 zu T3 durch die 5'-Dejodase (DOERGE & SHEEHAN, 2002). WHITE und Mitarbeiter (2004) untermauerten dies in einer dreimonatigen Fütterungsstudie durch messbar hohe Konzentrationen von T4 und fT4 aber gleichbleibenden T3-Werten im Blut und einer erhöhten Konzentration von Genistein im Urin bei Katzen unter einer sojareichen Diät (WHITE et al., 2004). Zusätzlich blockieren Soja-Isoflavone die Aktivität der Thyreoperoxidase, das Schlüsselenzym der Schilddrüsenhormonproduktion, welches Jod oxidiert und an Tyrosyl-Reste im Kolloid anlagert (DIVI et al., 1997; DOERGE & SHEEHAN, 2002; DE SOUZA DOS SANTOS et al., 2011). Sowohl in Studien mit Ratten (KIMURA et al., 1976; IKEDA et al., 2000), als auch in Fallberichten bei Kindern (SHEPARD et al., 1960; KAY et al., 1988), welche eine nicht-jodierte, auf Soja basierende Diät erhielten, konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Konsum von Sojaprotein und der Entstehung einer Hypothyreose mit Kropf festgestellt werden. Da für Ratten und Menschen bekannt ist, dass Jodmangel die antithyroidalen Effekte von Soja potenziert und sogar zu karzinomatösen Schilddrüsenveränderungen führen kann (KIMURA et al., 1976; IKEDA et al., 2000; DOERGE & SHEEHAN, 2002), wird dies auch für die Katze vermutet. Ein experimenteller Beweis, dass Sojakonsum auch bei Katzen zum Kropf führt, ist bisher noch ausstehend.

Auch die Effekte von mangelhafter Zufuhr an Calcium, Vitamin A und Vitamin D auf die Schilddrüse wurden untersucht (SCOTT, 1969). Das Schilddrüsengewebe von Katzenwelpen, die mit spezieller Diät (rohes Herzmuskelfleisch) gefüttert wurden, war hyperämisch und hypertroph, verglichen mit dem von gleichaltrigen normal ernährten Tieren. Zusätzlich zeigten sich histologisch ein Verlust an Kolloid, Hypertrophie der Follikelzellen und prominente parafollikuläre C-Zellen sowie eine hohe Turnover-Rate der Zellen. Gegen Ende des Versuchs entwickelten die Tiere atrophisiertes und fibrosiertes Schilddrüsengewebe. Diese Veränderungen konnten jedoch mit prophylaktischer Jodsupplementation sowie Calciumcarbonatgabe (ohne Jod) verhindert werden (SCOTT et al., 1961). Im Gegensatz hierzu wurden strumigene Eigenschaften des Calciums bei Ratten bei jodarmer Diät beobachtet (TAYLOR, 1954). In einer anderen Studie untersuchten COOK und Mitarbeiter (2010) hyperthyreote Katzen hinsichtlich ihres Vitamin B12-/Cobalaminstatus und kamen zu dem Ergebnis, dass erkrankte Tiere eine niedrigere Konzentration im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Katzen aufwiesen. Dies schien jedoch weniger die Ursache der Endokrinopathie als vielmehr die Folge von reduzierter intestinaler Resorption durch erhöhte Darmperistaltik (PAPASOULIOTIS et al., 1993; PEACHEY et al., 2000), erhöhter renaler Ausscheidung (ADAMS et al., 1997) sowie erhöhten Verbrauches durch den katabolen Stoffwechselzustand zu sein (COOK et al., 2011).

### **1.2.3. Einfluss anderer Umweltfaktoren**

Parallel zur Erstbeschreibung der feline Hyperthyreose wurden Flammschutzmittel/Brandhemmer in Haushaltsmaterialien eingeführt und verwendet. Seitdem schien die Prävalenz der Erkrankung anzusteigen (DE CARLO, 1979; PETERSON et al., 1979; COSTA et al., 2008; TALSNESS, 2008). Aufgrund dieser zeitlichen Übereinstimmung, der chemisch-strukturellen Ähnlichkeit von polybromierten Diphenylethern (PBDE) zu Schilddrüsenhormonen (COSTA et al., 2008; TALSNESS, 2008) und der Tatsache, dass PBDE sowohl bei Menschen als auch bei Tieren in der Lage sind, den Schilddrüsenmetabolismus zu stören, befassten sich verschiedene Wissenschaftler mit dem strumigenen Potential dieser Chemikalien. Polybromierte Diphenylether werden als Flammschutzmittel in Möbeln, Elektronik und Textilgewebe genutzt, um das Risiko von Feuer/Bränden zu

reduzieren. Sie sind somit ubiquitär vertreten (BOAS et al., 2009; DIAMANTIKANDARAKIS et al., 2009; PATRICK, 2009). Die Schadstoffe konnten weit verbreitet in großen Mengen bei Menschen und Tieren im Fettgewebe, Serum und in der Milch nachgewiesen werden. Dies spricht für eine Bioakkumulation in der Umwelt und in der Nahrungskette (HALE et al., 2003; LAW et al., 2006; WANG et al., 2007; COSTA et al., 2008; TALSNESS, 2008). Studien an Ratten und Mäusen wiesen nach, dass der Kontakt zu PBDE durch Nahrung und das Wohnungsumfeld, speziell durch den Hausstaub, die fT4- und T4-Konzentrationen verringerte, während die TSH-Konzentration nicht beeinflusst wurde (HALLGREN et al., 2001; ZHOU et al., 2001; HALLGREN & DARNERUD, 2002). Im Gegensatz zu Nagetieren wurde bei Menschen auch ein Effekt auf die TSH-Konzentration nachgewiesen (BLOOM et al., 2008; DALLAIRE et al., 2009; MEEKER et al., 2009; CHEVRIER et al., 2010). Um die Bedeutung hinsichtlich der Pathogenese bei der feline Hyperthyreose näher zu untersuchen, wurden Serumproben von eu- und hyperthyreoten Katzen auf den PBDE-Gehalt hin untersucht (DYE et al., 2007). Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, allerdings hatten alle Katzen verglichen mit Menschen im Median 20- bis 100-fach erhöhte Konzentrationen. Diese Erkenntnis wird von zwei weiteren ähnlichen Studien aus Kalifornien und Schweden unterstützt, welche zudem Hausstaub als hauptsächliche Kontaktquelle der Flammschutzmittel identifizierten (KUPRYIANCHYK et al., 2009; GUO et al., 2012). Auch hier zeigten Katzen zwar eine deutlich erhöhte Konzentration der PBDE im Serum, eine Verbindung zum Krankheitsbild der Hyperthyreose konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Allerdings wurde in einer Follow-Up-Studie gezeigt, dass hyperthyreote Katzen, verglichen mit Menschen und Ratten deutlich geringere Serumkonzentrationen an hydroxylierten PBDE und deren Abbaumetaboliten aufwiesen als die hohe Exposition mit den ursprünglichen Kongeneren zu erwarten ließ. Dies deutet auf einen langsameren oder undifferenzierten Abbauvorgang durch Hydroxylierung hin. Dadurch kann es zu einer erhöhten Belastung bei erkrankten Tieren kommen (NORRGRAN et al., 2012). MENSCHING und Mitarbeiter (2012) untersuchten den PBDE-Gehalt im Serum von hyper- und euthyreoten Hauskatzen sowie von wilden Artgenossen. Im Serum der Hauskatzen konnte kein Unterschied hinsichtlich der PBDE-Konzentration festgestellt werden, die im Freien lebenden Katzen unterlagen jedoch der geringsten Belastung durch PBDE, was sich in signifikant

niedrigeren Werten im Serum zeigte. Zusätzlich wurde in Staubproben aus Haushalten von hyperthyreoten Tieren ein signifikant höherer Gehalt an PBDE verglichen mit denen der euthyreoten Katzen gefunden. Dies spiegelte sich auch in einer signifikanten Korrelation mit den gemessenen T4-Konzentration wider (MENSCHING et al., 2012).

Wie bereits beschrieben, kann die Zusammensetzung des Futters, samt diversen Inhaltsstoffen, zu Veränderungen des Schilddrüsenmetabolismus führen. Aber auch Substanzen, welche ungewollt aus der Verpackung in das Futter übertreten können, erregten in der Vergangenheit das Interesse der Wissenschaft. Unter anderem sind hier Schwermetalle wie Quecksilber und Polyvinylchlorid zu nennen, welche als Verunreinigung in Dosenfutter für Katzen nachgewiesen wurden (FURR et al., 1976; BOYER et al., 1978; MUMMA et al., 1986). Besonderes Augenmerk wurde auf Phthalate und Bisphenol A (BPA), Weichmacher, welche häufig zur Innenauskleidung als Korrosionsschutz in Dosen oder auch bei der Herstellung von Plastikflaschen oder Tupperware zur Formstabilität genutzt werden, gelegt (TSAI, 2006; VANDENBERG et al., 2009; NOONAN et al., 2011). Auch hier besteht eine strukturelle Ähnlichkeit zu den Schilddrüsenhormonen. Dies kann sich in verschiedenen gesundheitsschädlichen Folgen sowie pathologischen Schilddrüsenveränderungen äußern (BOAS et al., 2009; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2009; PATRICK, 2009; MEEKER & FERGUSON, 2011). Bisphenol A agiert als Schilddrüsenhormonrezeptor-Antagonist und kann auf Ebene der Hypophyse zur Erhöhung der TSH-Konzentration führen. Jenes kann wiederum in einer Hyperplasie oder Ausbildung eines Kropfes resultieren. BPA bindet hierbei direkt an den Schilddrüsenhormonrezeptor und verdrängt kompetitiv T3. Dies führt ebenfalls zur Unterdrückung der Transkription verschiedener durch Schilddrüsenhormone gesteuerter Gene. Die Schilddrüsenhormonregulation kann folglich durch länger andauernden Kontakt mit BPA auf unterschiedliche Art und Weise gestört werden (KITAMURA et al., 2002; MORIYAMA et al., 2002; VANDENBERG et al., 2009). In zwei Studien wurde BPA, ursprünglich aus der Dosenbeschichtung stammend, in beträchtlichen Mengen im Hunde- und Katzenfutter nachgewiesen (KANG & KONDO, 2002; SCHECTER et al., 2010). Setzt man diese Ergebnisse nun in Zusammenhang zum von EDINBORO und Mitarbeitern (2004) nachgewiesenen erhöhtem Erkrankungsrisiko bei Verzehr von Futter aus

Blechdosen, wird eine mögliche Kausalität deutlich (EDINBORO et al., 2004b). Zwar wurden bisher bei Katzen noch keine Blut- oder Gewebekonzentrationen von BPA gemessen, in einer Studie mit Ratten wurde jedoch der Abbauvorgang durch Glukuronidierung in der Leber nachgewiesen (POTTENGER et al., 2000). Dies ist ein Metabolismus, welcher bei der Spezies Katze wesentlich langsamer abläuft, und führt wiederum zu der Annahme, dass Katzen deutlich höhere Serumkonzentration von BPA aufweisen könnten (CHIU & HUSKEY, 1998; EDINBORO et al., 2004c).

Obwohl die Verwendung verschiedener Pestizide bereits in vielen Ländern verboten ist, sind diese Substanzen aufgrund ihrer oftmals langen Halbwertszeit oder international verschiedener Zulassungsbedingungen noch häufig in der Umwelt nachzuweisen (BOAS et al., 2009). Deren gesundheitsschädliche Bedeutung wurde in etlichen Studien näher beleuchtet. In Studien mit tragenden Ratten und Mäusen wurde ein Abfall der T4-Konzentration nachgewiesen, sofern die Tiere perfluorierten Chemikalien, welche oftmals als Oberflächenschutz von Fußböden oder in Insektiziden verwendet werden, ausgesetzt waren (THIBODEAUX et al., 2003). Diese Auswirkung zeigte sich unabhängig von der Dauer der Exposition, ein einmaliger Kontakt führte zu einer Erhöhung der fT4-Konzentration mit zeitgleichem TSH-Abfall und konsekutiver Reduzierung von T4 und T3 (CHANG et al., 2008).

Sogar Substanzen, welche bewusst topisch zur Ektoparasitenkontrolle auf die Katze aufgetragen werden, wurden mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko von Hyperthyreose in Verbindung gebracht. Auch die direkt der Schilddrüse anliegenden, lipophile Chemikalien enthaltende Flohhalsbänder stehen in Verdacht (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; OLCZAK et al., 2005). In einer univariaten Analyse wurde ein Zusammenhang ermittelt (OLCZAK et al., 2005). In zwei weiteren Studien wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Floh- und Zeckenprophylaxe und Endokrinopathien festgestellt (MARTIN et al., 2000; DE WET et al., 2009). WAKELING und Mitarbeiter (2009) postulierten einen scheinbar protektiven Effekt durch die regelmäßig durchgeführte Entwurmung, allerdings gaben die Autoren zu bedenken, dass dieses Ergebnis nicht valide sei. Die Angaben beruhten auf einer Fragebogenauswertung, welchen Besitzer von hyperthyreoten und gesunden Kontrollkatzen ausfüllten. Fast alle der Kontrollkatzen waren innerhalb der letzten

12 Monate zur Impfung vorgestellt wurden und die Besitzer gaben im Fragebogen an, dass im Rahmen dieser Gesundheitsprophylaxe eine Entwurmung durch den Tierarzt angeraten worden war (WAKELING et al., 2009a). Keine der genannten Studien konnte ein spezifisches Produkt oder einen Inhaltsstoff identifizieren (MARTIN et al., 2000; OLCZAK et al., 2005).

Die Verwendung von Katzenstreu wurde ebenfalls mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung der Hyperthyreose in Verbindung gebracht, eine direkte Kausalität hinsichtlich Ursache und Wirkung konnte nicht bewiesen werden (KASS et al., 1999; PETERSON & WARD, 2007; WAKELING et al., 2009a). Zumindest in einer Studie wurde auch ein Zusammenhang zwischen Verwendung einer Katzentoilette bei reiner Wohnungshaltung ohne Freigang angeführt (SCARLETT et al., 1988). Reine Wohnungshaltung ist wiederum mit einer tendenziell erhöhten Lebenserwartung vergesellschaftet. KASS und Mitarbeiter (1999) beschrieben bei Verwendung von Katzenstreu ein fast dreifach erhöhtes Risiko (OR 2,57; 95% CI 1,39-4,77), an Schilddrüsenüberfunktion zu erkranken. Dieser Effekt war weder auf eine bestimmte Marke, noch auf häufigen Wechsel der Sorten zurückzuführen (KASS et al., 1999). Die am häufigsten verwendeten Streuarten basieren auf Kieselsäuregel oder auf einer aufquellenden Lehmgrundlage und enthalten teilweise desodorierende Chemikalien, welche gegebenenfalls die Schilddrüsenfunktion beeinflussen könnten. In letzter Zeit kommen jedoch auch vermehrt biologisch abbaubare Naturprodukte (Holzspäne, Cellulose) zum Einsatz, welche im Gegensatz zu oben genannten Produkten weniger Staub verursachen. Durch das natürliche Fellpflegeverhalten nehmen die Katzen schwebstoffhaltige Rückstände mit strumigenen Potential des Katzenstreu auf, ein spezieller Schadstoff wurde bisher noch nicht identifiziert (NOONE et al., 2001).

Zusammenfassend wird erneut die vielschichtige Ätiologie der Hyperthyreose deutlich, welche sich aus intrinsischen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Rasse sowie extrinsischen Risikofaktoren wie Futter-Sorten und -Inhaltsstoffen und dem synergistischen Zusammenspiel von diversen Umweltchemikalien zusammensetzt (SCARLETT et al., 1988; EDINBORO et al., 2004b; BOAS et al., 2009; PETERSON, 2012).

## **2. Prävalenz der feline Hyperthyreose**

In der Humanmedizin können deutliche regionale Schwankungen im Vorkommen und in der Ausprägung von Schilddrüsenerkrankungen nachgewiesen werden, welche häufig auch von der alimentären Jodversorgung abhängig sind (MOSTBECK et al., 1998; AGHINI-LOMBARDI et al., 1999; LAURBERG et al., 2000). Auch Studien in der Tiermedizin zeigen eine geographische Variation hinsichtlich der Prävalenz der Hyperthyreose (REESE et al., 2002; WAKELING et al., 2005; SASSNAU, 2006; DE WET et al., 2009; O'NEILL et al., 2014). Allen Studien gemeinsam ist die Erkenntnis über den stetigen Anstieg der Erkrankungsrate, welcher seit Erstbeschreibung beobachtet werden kann (PETERSON et al., 1979; SCARLETT et al., 1988; EDINBORO et al., 2004c; PETERSON, 2012). Im folgenden Kapitel werden die Untersuchungen zur Prävalenz, definiert als die Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt Kranken, und die heutzutage weltweite Bedeutung der feline Hyperthyreose näher erläutert.

### **2.1. Vereinigte Staaten von Amerika**

Im Jahr 1979 berichteten PETERSON und Mitarbeiter (1979) auf einer wissenschaftlichen Tagung des American College of Veterinary Internal Medicine erstmals von der feline Hyperthyreose. Sie hatten insgesamt fünf Fälle von an Hyperthyreose erkrankten Katzen in Amerika untersucht (PETERSON et al., 1979).

Drei Jahre später, 1982, untersuchten SCARLETT und Mitarbeiter (1988) am New York State College of Veterinary Medicine (NYSCVM) und an verschiedenen Lehrkrankenhäusern in den USA die Prävalenz der feline Hyperthyreose. Die Datenerhebung erfolgte elektronisch mittels eines veterinärmedizinischen Datenprogramms, welches größtenteils Daten aus Nordamerika sowie Kanada dokumentierte. Die Prävalenz lag im Jahr 1982 noch bei 0,3 % und stieg 1985 auf 4,5 % an. Auffällig hierbei war, dass Kalifornien einen vierfach höheren Anteil an Hyperthyreose-Fällen hatte. Minnesota, Indiana und Illinois hatten nur ein Viertel bis ein Drittel so viele Krankheitsfälle, gefolgt von Michigan, Ohio, Georgia und Texas. Die niedrigste Prävalenz wurde in Saskatchewan (Kanada), Iowa, Mississippi, Alabama, Kansas, Louisiana und Tennessee beschrieben. Der Grund für die unterschiedliche geographische Verteilung konnte nicht geklärt werden, allerdings vermuteten die Autoren



Unterschiede in der Fütterung und gaben zu bedenken, dass die Daten elektronisch erfasst wurden und keine standardisierten Diagnosekriterien der teilnehmenden Lehrkrankenhäusern vorlagen. Dies könnte gegebenenfalls zu einer Fehleinschätzung des Krankheitsbildes geführt haben (SCARLETT et al., 1988).

EDINBORO und Mitarbeiter (2004) werteten mithilfe des Veterinary Medical Database Systems (VMDB) die Krankenprotokolle von insgesamt neun verschiedenen Universitätskliniken über einen Untersuchungszeitraum von über 20 Jahren aus. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von 1978 bis 1997. Die Aufzeichnungen der Universitätskliniken in Georgia, Michigan, Indiana, Illinois, Missouri, Iowa, Minnesota und Colorado wurden elektronisch gesichtet. Katzen ab einem Alter von sechs Jahren wurden eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 13,1 Jahre. Die Prävalenz stieg in den Jahren von 0,1 % auf 2,0 % an (EDINBORO et al., 2004c).

## **2.2. Asien**

Zwei Studien aus Asien untersuchen die Prävalenz der felines Hyperthyreose (MIYAMOTO et al., 2002; DE WET et al., 2009). MIYAMOTO und Mitarbeiter (2002) maßen bei zehn aus 112 zufällig untersuchten aus Osaka und der Chugoku Region stammenden Katzen eine erhöhte T4-Konzentration. Dies ergibt eine Prävalenz von 8,9 % in Japan. Alle Tiere waren neun Jahre oder älter (MIYAMOTO et al., 2002). DE WET und Mitarbeiter (2009) dokumentierten eine Prävalenz von 3,9 % bei zehn Jahre oder älteren Tieren in Hongkong (DE WET et al., 2009).

## **2.3. Europa**

Es wurden auch Untersuchungen zur Prävalenz der felines Hyperthyreose in europäischen Ländern durchgeführt (WAKELING et al., 2005; HORSPOOL & DIAS NEVES, 2014; O'NEILL et al., 2014; STEPHENS et al., 2014; VILHENA et al., 2014). Die Ergebnisse der Studien werden im Folgenden näher beschrieben.

### **2.3.1. Vereinigtes Königreich**

Im Jahr 2005 wurde in einem Zeitraum von drei Jahren die Inzidenz der felines Hyperthyreose und ihre geographische Verteilung in einer Klinik in London und in fünf Kliniken in Spanien untersucht (WAKELING et al., 2005). In England

betrug die Inzidenz bei den neun Jahre oder älteren Tieren 11,9 %.

In einer aktuellen Studie von 2014 sichteten STEPHENS und Mitarbeiter (2014) die elektronischen Daten von 84 Praxen im Zeitraum von September 2009 bis Dezember 2011 (STEPHENS et al., 2014). Es waren 2276 von 95629 Tieren erkrankt, die Prävalenz betrug 2,4 %. Die erkrankten Katzen waren sechs bis 25 Jahre alt. Wurde nur die Teilpopulation von zehnjährigen oder älteren Tieren angeschaut, stieg die Prävalenz auf 8,7 % an (2187/25262 Katzen). Bei Bewertung dieser Daten, welche komplett aus einer elektronischen Datenbank stammen, muss bedacht werden, dass die Diagnose Hyperthyreose nicht in allen Fällen aufgrund eines erhöhten Thyroxinspiegels gestellt wurde, sondern in einigen Fällen lediglich aufgrund eines Verdachtsmomentes in die jeweiligen Krankenakten aufgenommen wurde (STEPHENS et al., 2014).

O'NEILL und Mitarbeiter (2014) untersuchten die Prävalenzen der am häufigsten vorkommenden Erkrankungen bei Katzen in England und gingen der Frage nach, ob reinrassige Tiere ein höheres Erkrankungsrisiko haben (O'NEILL et al., 2014). Aus der Gesamtpopulation wurde per Zufallsprinzip eine Studienpopulation von 3584 Katzen mit dem medianen Alter von 4,5 Jahren ausgesucht, welche an insgesamt 88 verschiedenen Kliniken und Praxen in England (überwiegend Landesmitte und südöstlich gelegene Regionen) im Untersuchungszeitraum von September 2009 bis Januar 2014 vorgestellt wurden. Bei 106 der 3584 Katzen wurde die Diagnose Hyperthyreose dokumentiert und somit eine Prävalenz von 3,0 % festgestellt (O'NEILL et al., 2014).

### **2.3.2. Spanien**

WAKELING und Mitarbeiter (2005) präsentierten auf dem 15. ECVIM-CA Kongress in Schottland die Ergebnisse ihrer retrospektiven Studie (WAKELING et al., 2005). Sie untersuchten im Zeitraum von drei Jahren (2001-2003) die Inzidenz der felines Hyperthyreose neben London auch in fünf Kliniken in Spanien. Die Inzidenz in Spanien lag bei 1,5 %. Die untersuchten Katzen waren ausnahmslos neun Jahre oder älter. Eine Ursache für die Differenz zwischen Spanien und England wurde nicht eindeutig geklärt und weitere Studien hinsichtlich bestimmter regionaler Risikofaktoren wurden empfohlen (WAKELING et al., 2005).

### **2.3.3. Portugal**

Es wird angenommen, dass Hyperthyreose selten in der portugiesischen Katzenpopulation auftritt. Zwei aktuelle Untersuchungen, deren Ergebnisse bisher noch nicht publiziert sind, aber bereits auf dem ECVIM-CA Kongress 2014 in Mainz vorgestellt wurden, untersuchten die Prävalenz der Erkrankung in Portugal (HORSPOOL & DIAS NEVES, 2014; VILHENA et al., 2014). In der ersten Studie wurden von März 2013 bis Mai 2014 in acht Tierarztpraxen von allen Katzen, die zehn Jahre oder älter waren, Blutproben zur Bestimmung der T4-Konzentration genommen. Tiere, die bereits unter einer Schilddrüsenüberfunktion litten, wurden ausgeschlossen. Die Prävalenz lag bei 9,0 %, da 14 von 197 Katzen erhöhte T4-Werte hatten (HORSPOOL & DIAS NEVES, 2014). Auch die zweite portugiesische Studie entkräftete die Annahme, dass Hyperthyreose bei Katzen in Portugal selten vorkommt. Vielmehr besteht der Verdacht, dass es selten diagnostiziert wird. VILHENA und Mitarbeiter (2014) untersuchten 120 Katzen, die acht Jahre oder älter waren, in einem 18-monatigem Untersuchungszeitraum. Die Prävalenz der Hyperthyreose betrug 6,7 % (8/120). Die Katzen waren acht bis 21 Jahre alt, und die Prävalenz lag bei 9,0 %, wenn nur die zehn Jahre oder älteren Tiere in die Berechnung miteinbezogen wurden (VILHENA et al., 2014). Folglich kann die Hypothese, dass die Prävalenz der Hyperthyreose in Portugal niedrig ist, nicht unterstützt werden. Es wurde vermutet, dass in den letzten Jahren auch in Portugal Katzen eine bessere medizinische Versorgung erhalten und somit eine höhere Lebenserwartung haben, welche eine ansteigende Prävalenz begründen kann (VILHENA et al., 2014).

### **2.3.4. Deutschland**

Einige Studien dokumentierten auch in Deutschland die in den letzten Jahren zunehmende Entwicklung der Schilddrüsenüberfunktion bei Katzen. KRAFT und Mitarbeiter (1999) werteten die Krankheitsinzidenz der felines Hyperthyreose an der Justus-Liebig-Universität in Gießen und der Ludwig-Maximilians-Universität in München in einem Zeitraum von 20 Jahren aus (KRAFT & BÜCHLER, 1999). Entgegen der Meinung, dass die Prävalenz der Schilddrüsenüberfunktion in den letzten Jahren weltweit zugenommen hatte, vertraten die Autoren die These, dass diese Endokrinopathie noch relativ selten in Deutschland vorkomme. Von rund 23000 kranken Katzen mit internistischen Problemen, welche von 1978-1986 in Gießen vorgestellt wurden waren, zeigten nur 20 Tiere eine klinisch manifeste

Hyperthyreose. Im Zeitraum von 1987-1994 wurden in München 28 Tiere als erkrankt diagnostiziert. Die Diagnose wurde durch einen erhöhten T4-Wert gestellt; okkult erkrankte Katzen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Im Untersuchungszeitraum von 1987-1986 wurden 1,3 Fälle pro Jahr und in den darauffolgenden acht Jahren durchschnittlich 2,6 Fälle jährlich diagnostiziert. Der höchste Wert mit 25 Fällen pro Jahr wurde 1998 berichtet. Demzufolge bestand auch in Deutschland eine epidemiologische Dynamik (KRAFT & BÜCHLER, 1999).

Im Rahmen einer Prävalenzstudie aus München untersuchten REESE und Mitarbeiter (2002) postmortem die Schilddrüsen von 101 zufällig ausgewählten Katzen, welche entweder euthanasiert wurden oder eines natürlichen Todes gestorben waren (REESE et al., 2002). Vorbericht, klinische oder labordiagnostische Befunde waren von keinem Tier vorhanden. Es wurden verschiedene makroskopische und histopathologische Veränderungen festgestellt. Eine positive Korrelation der Häufigkeit bestand zwischen morphologischen Schilddrüsenveränderungen und dem Alter. Schilddrüsenadenome wurden nur bei Katzen ab einem Alter von über acht Jahren angetroffen. Addierte man die nodulären, adenomatösen Formen und Mischformen der Schilddrüsenveränderungen wurden bei insgesamt 76,6 % der Katzen im Alter von 13 bis 16 Jahren Abnormalitäten festgestellt. Katzen im Alter von neun bis zwölf Jahren hingegen zeigten nur in 12,5 % der Fälle eine noduläre und in 5,9 % der Fälle eine adenomatöse Hyperplasie (REESE et al., 2002).

Die zurzeit aktuellsten Zahlen hinsichtlich des Vorkommens der Hyperthyreose aus Deutschland stammen von SASSNAU und Mitarbeitern (2005). Sie berichten eine Prävalenz von 11,4 % (12/105) in Berlin, welche innerhalb des sechsmonatigen Untersuchungszeitraumes im Praxisklientel (Stadtteile Kreuzberg und Neukölln) festgestellt wurde. Die Katzen der untersuchten Stichprobe (Auswahlsatz 14,5 %; 105/721) waren alle acht Jahre oder älter. Die erkrankten Tiere waren ausnahmslos 13 Jahre oder älter. Die Prävalenz der mindestens 13 Jahre oder älteren Tieren lag bei 25 % (SASSNAU, 2006).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Prävalenzstudien der vergangenen Jahre sowie der Ein- und Ausschlusskriterien, sofern diese angegeben wurden.

**Tabelle 1: Prävalenz der feline Hyperthyreose in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Ein-/Ausschlusskriterien**

<b>Land (Autor, Jahr)</b>	<b>Untersuchungs- zeitraum</b>	<b>N</b>	<b>Prävalenz (%)</b>	<b>Altersgrenze (in Jahren)</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Vereinigte Staaten von Amerika (COTTER, 1979; PETERSON et al., 1979)	1979	5/k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vereinigte Staaten von Amerika (SCARLETT et al., 1988)	1982	56/117	0,3	7 (Mittelwert 13,1; Spanne 7-19)	Schilddrüsenadenokarzinom bei Sektion
Vereinigte Staaten von Amerika (EDINBORO et al., 2004c)	1978 - 1982	109/173	0,1	6 (Mittelwert +/- SD 13,1 +/- 2,6)	T4 < 3,5 µg/dl  (im Referenzintervall) und Therapiekontrollen
Vereinigte Staaten von Amerika (SCARLETT et al., 1988)	1985	56/117	4,5	7 (Mittelwert 13,1; Spanne 7-19)	Schilddrüsenadenokarzinom bei Sektion

Vereinigte Staaten von Amerika (EDINBORO et al., 2004c)	1993 - 1997	109/173	2	6 (Mittelwert +/-SD 13,1 +/- 2,6)	T4 < 3,5 µg/dl (im Referenzintervall) und Therapiekontrollen
Deutschland (KRAFT & BÜCHLER, 1999)	1987 - 1994	2,6/Jahr	0,2	k. A.	Okkulte Hyperthyreose (T4-Wert im Referenzintervall)
Deutschland (KRAFT & BÜCHLER, 1999)	1998	25/Jahr	2,6	k. A.	Okkulte Hyperthyreose (T4-Wert im Referenzintervall)
Deutschland (SASSNAU, 2006)	2005	12/105	11,4	8	k. A.
Vereinigtes Königreich (WAKELING et al., 2005; WAKELING et al., 2009a)	2001 - 2003	k. A.	1,9	9	k. A.
Spanien (WAKELING et al., 2005)	2001 - 2003	k. A.	1,5	9	k. A.

Japan (MIYAMOTO et al., 2002)	2002	10/112	8,9	9	k. A.
Hongkong (DE WET et al., 2009)	2009	12/305	3,9	10 (Median 13; Spanne 10-26)	Nur einheimische Katzen, keine importierten Tiere; nicht moribund/im Schock vorstellig/  Chemotherapie erhaltend/Behandlung mit T4-Wert beeinflussenden Medikamenten
Vereinigtes Königreich (STEPHENS et al., 2014)	2014	2276/95629 2187/25262	2,4 8,7	6 (Median 15,4) 10 (k. A.)	Fehlende Angaben hinsichtlich Diagnose/Medikation/Operation (es lagen nicht immer erhöhte T4-Werte vor)
Vereinigtes Königreich (O'NEILL et al., 2014)	2014	106/3584	3	k. A. (Median 4,5)	k. A.
Portugal (HORSPOOL & DIAS NEVES,	2014	14/197	9	10 (k. A.)	Fehlende Angabe des Alters oder jünger als 10 Jahre und

2014)					Therapiekontrollen
Portugal (VILHENA et al., 2014)	2014	8/120  8/89	6,7  9	8 (Mittelwert +/- SD 15,6 +/- 2,7; Spanne 13-21)  10	Im Schock oder moribund vorgestellt; mit T4-Wert beeinflussenden Medikamenten behandelt

n = Gesamtzahl, der in die Studie eingeschlossenen Katzen, die erste Zahl gibt die Fallberichte an, die Zahl dahinter die Anzahl der Kontrolltiere;  
 Prävalenz = Prozentangabe der an Hyperthyreose erkrankten Katzen als Anteil aller Studienprobanden; Untere Altersgrenze = Alter in Jahren der  
 jüngsten, eingeschlossenen Katze mit Median, Mittelwert und Altersspanne in Klammern soweit dies in den Studien angegeben war;

k. A. = keine Angabe



### **III. 1. STUDIE**

#### **Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany**

**Ines Isabel Köhler**<sup>1</sup>

**Katrin Hartmann**, Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA<sup>1</sup>

**Bianca Desiree Ballhausen**, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA<sup>2</sup>

**Christian Stockhaus**, PD, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA<sup>2</sup>

**Astrid Wehner**, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

<sup>2</sup> Veterinary Clinic for Small Animals, Haar, Germany

**Tierärztliche Praxis (Kleintiere)**, veröffentlicht

*Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere* 2016 Feb 23;44(3).

<http://dx.doi.org/10.15654/TPK-150590>

# Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany

I. Köhler<sup>1</sup>; B. D. Ballhausen<sup>2</sup>; C. Stockhaus<sup>2</sup>; K. Hartmann<sup>1</sup>; A. Wehner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany; <sup>2</sup>Veterinary Clinic for Small Animals, Haar, Germany

## Keywords

Cat, endocrinopathy, thyroxine, questionnaire

## Summary

**Objectives:** Feline hyperthyroidism is a common endocrine disorder in older cats. Previous studies have identified nutritional imbalances, thyroid-disrupting compounds, increasing age and being non-purebred as risk factors but the final trigger remains unknown. The purpose of this prospective study was a) to determine the hospital prevalence of hyperthyroidism in a client-owned cat population in Southern Germany, b) to exploit how frequently hyperthyroidism was diagnosed after the initial clinical suspicion and c) to determine putative intrinsic and extrinsic risk factors from the cats' signalment and a questionnaire analysis, respectively. **Methods:** Total thyroxine (T4) was measured in sera of 495 cats  $\geq 8$  years. Prevalence was calculated with a 95% confidence interval (95% CI). Association between signalment and hyperthyroidism was analysed by Student's unpaired t-test, chi-square test and Mann-Whitney U-test. Level of significance was set at 0.05. Multivariate logistic regression model was used to determine extrinsic risk factors. **Results:** Sixty-one cats were diagnosed with hyperthyroidism leading to a prevalence of 12.3% (95% CI: 9.7–15.5). Older ( $p < 0.001$ ) female cats ( $p = 0.019$ ; odds ratio 1.9) were significantly more often affected. Domestic shorthair and domestic longhair cats were more likely hyperthyroid than purebred cats ( $p = 0.016$ ). In 164 cats hyperthyroidism was considered a differential diagnosis and was verified in 20.1% (33/164). In 2.4% (12/495) cases the elevated T4 was an incidental finding. Hyperthyroid cats were more likely to be fed with moist cat food from aluminum tins ( $p < 0.013$ ) compared to non-hyperthyroid cats. **Conclusions and relevance:** Older, female non-purebred cats are predisposed to hyperthyroidism which is frequently diagnosed after the initial clinical suspicion leading to a prevalence of 12.3% among the study population. Components of the aluminum tins or the moist food itself or both may play a role in the etiopathogenesis.

## Schlüsselwörter

Katzen, Endokrinopathie, Thyroxin, Fragebogen

## Zusammenfassung

**Ziel:** Die feline Hyperthyreose ist eine häufige Endokrinopathie bei älteren Katzen. In früheren Studien wurden unausgewogene Ernährung, Schilddrüsen-Disruptoren, hohes Alter sowie fehlende Reinrassigkeit als Risikofaktoren diskutiert, ein endgültiger Auslöser bleibt jedoch unbekannt. Die Ziele dieser prospektiven Studie waren a) die Berechnung der Klinikprävalenz in einer Katzenpopulation in Süddeutschland, b) die Feststellung, wie häufig die Diagnose nach dem klinischen Verdacht bestätigt wurde und c) die Auswertung mutmaßlicher in- und extrinsischer Risikofaktoren anhand des Signalelements der Katzen und eines Fragebogens. **Methoden:** Gesamt-Thyroxin (T4) wurde im Serum von 495 Katzen  $\geq 8$  Jahre gemessen und die Prävalenz mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. Abhängigkeiten zwischen Signalement und Hyperthyreose wurden durch den Student-T-Test, Chi-Square-Test und den Mann-Whitney U-Test analysiert. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05. Zur Ermittlung extrinsischer Risikofaktoren diente ein logistisches Regressionsmodell. **Ergebnisse:** Bei 61 Katzen wurde eine Hyperthyreose diagnostiziert, was eine Prävalenz von 12,3% ergibt (95%-KI: 9,7–15,5). Ältere ( $p < 0,001$ ) weibliche Katzen ( $p = 0,019$ ; Odds Ratio 1,9) waren signifikant häufiger betroffen. Hauskatzen (Europäisch Kurzhaar- und Europäisch Langhaarkatzen) erkrankten häufiger als Rassekatzen ( $p = 0,016$ ). Bei 164 Katzen wurde die Verdachtsdiagnose Hyperthyreose gestellt und in 20,1% (33/164) der Fälle verifiziert. In 2,4% (12/495) der Fälle war die erhöhte T4-Konzentration ein Zufallsbefund. Hyperthyreote Katzen wurden häufiger mit Nassfutter aus Aluminiumschalen ( $p < 0,013$ ) gefüttert als nichthyperthyreote Katzen. **Schlussfolgerung und klinische Relevanz:** Ältere, weibliche Hauskatzen sind prädisponiert, an einer Schilddrüsenüberfunktion zu erkranken. Die Diagnose lässt sich häufig nach initialem klinischem Verdacht stellen, woraus in der Studienpopulation eine Prävalenz von 12,3% resultierte. Rückstände aus Aluminiumschalen oder das Nassfutter selbst scheinen eine Rolle in der Ätiopathogenese zu spielen.

## Correspondence to

Dr. Astrid Wehner  
Clinic of Small Animal Medicine  
Ludwig Maximilian University  
Veterinaerstraße 13  
80539 Munich, Germany  
Email: a.wehner@medizinische-kleintierklinik.de

## Prävalenz und Risikofaktoren der feline Hyperthyreose in einer Klinikpopulation in Süddeutschland

Tierärztl Prax 2016; 44 (K): ■■■  
<http://dx.doi.org/10.15654/TPK-150590>  
Received: July 24, 2015  
Accepted after revision: October 19, 2015  
Epub ahead of print: February 23, 2016

## 2 I. Köhler et al.: Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism

### Introduction

Feline hyperthyroidism is defined as a multi-systemic disorder caused from autonomously production of L-tri-iodothyronine (T3) and L-thyroxine (T4) causing high circulating concentrations of these hormones leading to a catabolic metabolism (14, 34, 38, 48). The condition is commonly diagnosed in middle-to-old-aged cats with a median age of approximately 13 years (12, 43). Since first being described in 1979 (5, 33) hyperthyroidism has been recognised with an increasing frequency and is now accepted as a very common feline endocrine disorder in the United States (3, 12,

43), Canada (47), the United Kingdom (48), Australia (4), New Zealand (30, 45), Germany (41) and Japan (25). Documented prevalences range from 0.1% to 11.9% depending on which inclusion criteria were applied (► Table 1).

Over 95% of cats have benign functional adenomatous hyperplasia (12, 34, 38). Despite known pathologic changes and the worldwide occurrence, the etiology of hyperthyroidism remains unknown.

Nowadays the etiopathogenesis seems to be multifactorial and can be summarized into three main categories of triggering factors: Nutritional deficiencies or excesses in cat food, thyroid-

**Table 1** Prevalences of feline hyperthyroidism recorded in different countries based on different in-/exclusion criteria.

**Tab. 1** Dokumentierte Prävalenz der feline Hyperthyreose in verschiedenen Ländern basierend auf unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien.

Country (reference)	Year	Cats (n) <sup>1</sup>	Prevalence (%) <sup>2</sup>	Age limit (years) <sup>3</sup>	Exclusion criteria
United States (42)	1982	56/117	0.3	7 (mean 13.1; range 7–19)	Thyroid adenocarcinoma at necropsy
United States (10)	1978–1982	2105/1000 visits or case control study 313 cats (109/173)	0.1	6 (mean ± SD 13.1 ± 2.6)	T4 < 3.5 µg/dl (within the reference interval) and previous diagnosis of hyperthyroidism
United States (42)	1985	56/117	4.5	7 (mean 13.1; range 7–19)	Thyroid adenocarcinoma at necropsy
United States (10)	1993–1997	2105/1000 visits or case control study 313 cats (109/173)	2	6 (mean ± SD 13.1 ± 2.6)	T4 < 3.5 µg/dl (within the reference interval) and previous diagnosis of hyperthyroidism
Germany (22)	1987–1994	2.6/year <sup>4</sup>	0.2	n. a.	T4 within the reference interval (occult hyperthyroidism)
Germany (22)	1998	25/year <sup>4</sup>	2.6	n. a.	T4 within the reference interval (occult hyperthyroidism)
Germany (41)	2005	12/105	11.4	8	n. a.
United Kingdom (51, 53)	2001–2003	n. a.	11.9	9	n. a.
Spain (51)	2001–2003	n. a.	1.5	9	n. a.
Japan (25)	2002	10/112	8.9	9	n. a.
Hong Kong (8)	2009	12/305	3.9	10 (median 13; range 10–26)	Imported from other countries to Hong Kong. Presented in shock/moribund/undergoing chemotherapy/treated with T4-affecting drugs.
United Kingdom (44)	2014	2276/95629 2187/25262	2.4 8.7	6 (median 15.4) 10 (n. a.)	If database missed diagnosis/medication/surgery (elevated T4 values were not detected in all cases).
United Kingdom (29)	2014	106/3584	3	n. a. (median 4.5)	n. a.
Portugal (16)	2014	14/197	9	10 (n. a.)	Younger than 10 years of age or age not stated. Previously diagnosed with hyperthyroidism.
Portugal (50)	2014	8/120 8/89	6.7 9	8 (mean ± SD 15.6 ± 2.7; range 13–21) 10	Presented in shock/moribund. Treated with T4-affecting drugs.

<sup>1</sup> Number of cats included in the study (hyperthyroid cases are in front of the slash, controls behind). <sup>2</sup> Percentage of cats diagnosed with hyperthyroidism. <sup>3</sup> Age of the youngest cats included with mean, median and age range in brackets if stated. <sup>4</sup> In this study cases per year were documented, without controls. n. a. = not applicable

disrupting compounds being present in the environment or diet and the cats' signalment (e. g. breed, gender, age) (32). Feeding commercial canned food (9–11, 20, 24, 30, 43, 53) seems to be one major risk factor, particular special flavors (e. g. fish, liver and giblets) and cans with plastic linings with easy-open lids are suspected as causative agents (10). The extremely varying iodine content in canned food (17, 28) was suspected to contribute to the disease progression as wide swings in its intake are known causes of goiter (23, 45, 46). Moreover cat food often contains low-quality sources of protein/dietary supplements, like polyphenolic soy isoflavones (1, 6), which are proven to have negative effects on the pituitary-thyroid axis potentially leading to goiter (21). The polyphenolic compound Bisphenol A (BPA) used as a can food liner (18) or plastic additive has structural similarity to thyroid hormones. It causes thyroid dysfunction through acting as a thyroid hormone receptor antagonist (27, 54).

Additionally other environmental chemicals (e.g. pesticides, herbicides) and chemicals applied directly to a cat (topical products against ticks and flea collars) could induce thyroid abnormalities (20, 31, 38, 42). Even using cat litter has been reported as a risk factor for hyperthyroidism (20, 38).

A lower risk for purebred cats, especially Siamese and Himalayan cats (20, 30, 42), has been reported. Two studies found a greater risk for female cats (10, 30) whereas significantly more male cats were affected in a German hospital population (41).

To the authors' knowledge there are no current surveys published concerning the disease prevalence and risk factors in Germany or data about the frequency of confirming the diagnosis after the initial clinical suspect. The aims of this study were first to determine the prevalence of hyperthyroidism in a hospital population in Southern Germany, second to exploit how frequently hyperthyroidism was diagnosed after the initial clinical suspicion and third to elucidate putative intrinsic risk factors for the disease by evaluating the signalment of affected cats and extrinsic risk factors by evaluating a case-controlled questionnaire on feeding and housing conditions.

## Materials and methods

### Patients

Cats which presented to the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University, Munich (LMU) and to the Clinic for Small Animals, Haar, between April 2012 and April 2013 were included into the study if they were 8 years of age or older and if there was any indication for blood sampling. During the study period almost every second cat (425/919; 46.6%) that was presented to LMU entered the study whereas data for evaluation of representativeness of the second center were not available.

The study was approved by the 'Regierung von Oberbayern', Germany (approval number 55.2–1–54–2532.3–71–12).

### Methods

The cats' signalment was documented for analysis of intrinsic risk factors.

Blood counts and biochemistry profiles were performed by standard **laboratory methods**. Sera for T4 analysis were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until sent on dry ice to an external laboratory (IDEXX Laboratories) to preserve T4 and fT4 concentrations as recommended by the laboratory and the manufacturer of the T4 assay. Serum total T4 concentrations were determined by a validated (DIN EN ISO/EC 17025) Diagnostic Reagents Inc. (DRI) enzyme immunoassay (EIA) (Hitachi/Roche) (15). The feline reference interval was  $0.8\text{--}4.7\text{ }\mu\text{g/dl}$  ( $10.3\text{--}60.5\text{ nmol/l}$ ) based on CSLI Standards. All cats that had a serum total T4 concentration  $\geq 4.7\text{ }\mu\text{g/dl}$  or were diagnosed earlier with hyperthyroidism and presented for a re-check were classified as hyperthyroid. In cats with classical clinical signs (e. g. weight loss despite polyphagia, diarrhea, vomiting, polydipsia and polyuria, palpable thyroid nodules) which led to a strong suspicion for hyperthyroidism but had a T4 value within the reference range but  $\geq 2.3\text{ }\mu\text{g/dl}$  and where other possible diseases were excluded, free thyroxine (fT4) was measured. The reference interval for fT4 was  $0.7\text{--}2.34\text{ ng/dl}$  and it was assessed by equilibrium dialysis (ED) and radioimmunoassay (Hitachi/Roche) (36) using a commercially available kit. In addition to the manufacturer's data (precision, specificity and analytical sensitivity) the assay was validated at the external laboratory (personal communication with the reference laboratory). If an elevated free thyroxine was present, these cats were also classified as hyperthyroid. All other cats were classified as non-hyperthyroid (► Fig. 1).

**Questionnaire-based on extrinsic risk factors.** For the third aim of the study, controls were randomly recruited from our patients' database. The majority of hyperthyroid cats were taken out of the first study population. Thirteen risk factors regarding the cats' environmental (lifestyle, housing, contact to smoke, cat litter) and feeding conditions (different flavours, packaging) as well as preventative health care interventions (endo-/ectoparasitic prophylaxis and vaccination) were identified from previous studies and included into the questionnaire.

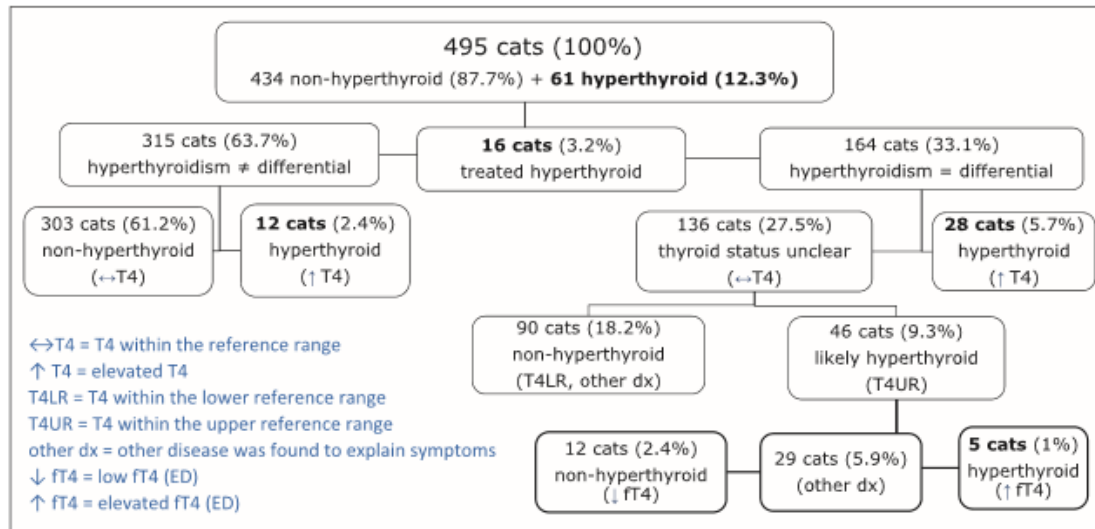
### Statistical evaluation

Statistical analysis was performed with MS Excel (Microsoft Inc.) and Graph Pad Prism version 5.04 (Windows, Graph Pad Software, Inc.). Power analysis estimated the required sample size for the prevalence study, assuming a prevalence of 10% (95% confidence interval [95% CI] 7.2–13.4%) and a desired precision of 5%. In order to achieve a power of  $\geq 80\%$ , a sample size of at least 400 animals was necessary. Prevalence of hyperthyroidism was calculated with a 95% CI based on an elevated T4 value.

To calculate the association between the signalment and hyperthyroidism Student's t-test was used for normally distributed continuous data, the Mann-Whitney U-test was used for non-normally distributed continuous data. Establishment of diagnosis after



## 4 I. Köhler et al.: Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism



**Fig. 1** Organigram analysis of all cats included in the study. The first row shows the total number of examined cats. The second row shows if hyperthyroidism was considered as a differential diagnosis or if the cats were already treated with antithyroid drugs. The third row shows the results of T4 analysis. The fourth row shows if hyperthyroidism was still considered possible because T4 was in the upper reference range or if another diagnosis was obtained to explain the symptoms. The fifth row shows if further work-up (e. g. fT4 analysis) was performed and if diagnosis hyperthyroidism was obtained. Hyperthyroid cats are marked in bold.

**Abb. 1** Organigramm-Analyse aller in die Studie aufgenommenen Katzen. Die erste Zeile zeigt die Gesamtzahl der untersuchten Katzen. Die zweite Zeile zeigt, ob Hyperthyreose als Differenzialdiagnose bedacht wurde oder die Katzen bereits mit Schilddrüsenmedikamenten behandelt wurden. Die dritte Zeile zeigt die Ergebnisse der T4-Wert-Messungen. Die vierte Zeile zeigt, ob Hyperthyreose aufgrund eines T4-Werts im oberen Referenzbereich weiterhin als wahrscheinlich galt oder eine andere Erkrankung für die vorliegenden Symptome gefunden wurde. Die fünfte Zeile zeigt, ob eine weitere Diagnostik (z. B. fT4-Messung) erfolgte, um die Diagnose Hyperthyreose zu erhärten. Fettdruck markiert Katzen mit Hyperthyreose.

the initial clinical suspicion was calculated as a percentage. Logistic regression was used to analyse the extrinsic risk factors using R version 3.1.0 (Windows, The R Foundation for Statistical Computing). Missing data were replaced via random imputation. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ .

## Results

### Patients and prevalence of hyperthyroidism

A total of 495 cats were included into the study. Most of them were sampled at the LMU ( $n = 425$ ), the remaining cats at the Small Animal Clinic Haar ( $n = 70$ ). The median age of all 495 cats was 13 (range 8–23) years. The median age of hyperthyroid cats was 15 (range 9–20) years. Mean  $\pm$  SD age of hyperthyroid ( $14.9 \pm 2.7$  years) and non-hyperthyroid cats ( $12.6 \pm 2.6$  years) was significantly ( $p < 0.001$ ) different with hyperthyroid cats being on average 3 years older. Twenty-three (4.6%) cats were female intact, 206 (41.6%) female spayed, 18 (3.6%) male intact and 248 (50.1%) male neutered. Female cats were significantly ( $p = 0.019$ ) more likely to be hyperthyroid than male cats (OR 1.9 [95% CI: 1.1–3.4] and RR 1.8 [95% CI 1.1–2.9]).

Different breeds were present in the study population (► Table 2). Domestic shorthair (DSH) and domestic longhair (DLH) cats had a significantly higher risk to be affected by hyperthyroidism than purebred cats ( $p = 0.016$ ).

A total of 61 cats were diagnosed with hyperthyroidism giving a prevalence of 12.3% (61/495; 95% CI: 9.7–15.5) of all cats  $\geq 8$  years.

### Establishment of diagnosis

In 164 of the 495 cats, hyperthyroidism was suspected as the causative disorder because of the presence of classic clinical signs. Hyperthyroidism was verified in 33 (33/164; 20.1%) cases although in five cats additional diagnostic means were necessary (fT4 or repeated T4 measurement) (► Fig. 1). In 12 (12/495; 2.4%) cats the elevated T4 was an incidental finding. In three of those, the disease was confirmed later. In the remaining nine cats follow-up was not available (► Table 3).

### Questionnaire-based extrinsic risk factor analysis

A total of 130 questionnaires were available with information on 65 hyperthyroid and 65 control age-matched cats in which hyperthyroidism was excluded (e. g. absence of typical clinical signs and T4 values within the reference interval).

Analysis between feeding dry and moist food was not possible because none of the participants was fed exclusively with dry food. Moist food packaged in aluminum tins was the only item which could be linked as a significant extrinsic risk factor ( $p < 0.013$ ). Receiving prophylaxis against ectoparasites showed a tendency to decrease the risk but was not significant. Lifestyle (e. g. in-, outdoor), environment (e. g. urban, rural), using cat litter or exposure to smoke and preventive health care management (e. g. deworming, vaccination) were not associated with a higher risk of developing hyperthyroidism (► Table 4).

### Discussion

**Patients.** Concordant with previous studies this study also confirmed that feline hyperthyroidism is a common disease of old cats (3, 34, 41, 48, 49). The median age of hyperthyroid cats was 15 years (range 9–20 years) with a mean age of  $14.87 \pm 2.74$  (95% CI: 14.17–15.57). As chronicity is needed for goitrogens to promote genetic mutations in the thyrocytes, it can be expected that older cats are predisposed. In the current study gender was shown to be a significant risk factor for the development of hyperthyroidism as more female than male cats were affected ( $p = 0.019$ ). Most of the previously published surveys discovered no sex predisposition (3, 20, 34, 42, 48). Two studies supported a higher risk for female cats (10, 30). Sassnau et al. (41) however reported that significantly more male cats were affected in his study population.

Significantly more DSH and DLH (57/404; 14.1%) cats were affected compared to purebred cats (4/85; 4.7%). The latter seem to have a decreased risk for developing hyperthyroidism which is in agreement with previous studies (10, 20, 30, 42).

**Prevalence.** The current study revealed an overall prevalence of 12.3% of hyperthyroidism in the study population which is at the higher end of reported data (► Table 1). However it is difficult to compare results of epidemiological studies because of different inclusion or exclusion criteria (► Table 1). In the present study the only preselections made were that cats had to be 8 years or older since hyperthyroidism rarely occurs in younger cats and that blood sampling had been performed. Other exclusion criteria were not made in order to approach true disease prevalence.

The high prevalence of this study is in agreement with the more recent studies and most likely indicates the increasing incidence of hyperthyroidism. There might be some geographical regions where hyperthyroidism is currently under-diagnosed (16) because of the difficulty in diagnosing the disease in its early stages or attributing symptoms to other diseases or to normal aging (8).

**Table 2** Descriptive percentage of different breeds included in this study.

**Tab. 2** Prozentanteil der verschiedenen Rassen, die in der Studie vertreten waren

Breed	All cats (n)	Hyperthyroid cats	
		n	%
DSH/DLH	404	57	14.1
Persian	26	1	3.8
Norwegian Forest	14	0	0
Maine Coon	11	1	9.1
Siamese	6	0	0
British Shorthair	5	0	0
Burmese	4	1	25
Carthusian	4	0	0
Others <sup>1</sup>	15	1	6.7
n. a.	6	0	0

<sup>1</sup> Others = Abyssinian, Birman, Leopard Cat, Thai, Turkish Van (n = 2); Brazilian Shorthair, Exotic Shorthair, Ragdoll, Russian Blue and Somali (n = 1)

DSH/DLH = domestic shorthair/domestic longhair; n.a. = not applicable/breed was not specified

**Table 3** Follow-up of the 12 cats with an unexpected elevated T4. Data for cats where hyperthyroidism was confirmed later are printed in bold. In the reminder of cases follow-up was not possible.

**Tab. 3** Follow-up der 12 Katzen mit unerwartet erhöhtem T4-Wert. Angaben zu Katzen, bei denen die Diagnose Hyperthyreose später bestätigt werden konnte, sind fett gedruckt. In den restlichen Fällen war kein Verlaufsbericht möglich.

T4 value (µg/dl) <sup>1</sup>	Age (years)	Follow-up
11.0	11	Tumour elsewhere
9.4	11	No clinical signs
5.3	17	Tumour elsewhere
5.2	16	<b>One year later classical signs</b>
7.1	14	Tumour elsewhere
5.2	16	<b>Follow-up with T4 2.9 µg/dl; fT4 2.5 ng/dl<sup>2</sup>, chronic renal disease, but classical signs, positive response to antithyroid drugs</b>
5.4	15	Tumour elsewhere
9.8	12	Tumour elsewhere
9.0	15	Tumour elsewhere
9.1	11	<b>Pulmonary oedema, thyroid adenoma</b>
5.5	12	Owner without compliance
5.5	10	Hypertrophic cardiomyopathy

<sup>1</sup> Reference interval 0.8–4.7 µg/dl. <sup>2</sup> Reference interval 0.7–2.34 ng/dl

## 6 I. Köhler et al.: Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism

Item	Coefficient	Exp (Coefficient)	Standard error	P-Value
Intercept	0.376	1.457	0.818	0.646
Lifestyle_indoor	-0.622	0.537	0.473	0.189
Environment_rural	0.147	1.159	0.516	0.775
Smoking	-0.541	0.582	0.495	0.274
Flavour_fish	0.095	1.099	0.436	0.828
Flavour_giblets	0.330	1.391	0.660	0.617
Flavour_meat	-0.677	0.508	0.564	0.230
Packaging_aluminum tin	1.090	2.974	0.438	<b>0.013</b>
Packaging_pouch	0.420	1.523	0.431	0.329
Packaging_can with a lid	0.669	1.952	0.452	0.139
Cat litter_natural	0.467	1.595	0.532	0.381
Ectoparasite prophylaxis	-0.985	0.374	0.527	0.062
Deworming	-0.290	0.749	0.442	0.513
Vaccination	-0.070	0.932	0.417	0.867

**Table 4**

Results of logistic regression analysis of extrinsic risk factors for hyperthyroidism. Reference category for lifestyle is outdoor, for environment urban, for cat litter hygienic and for all others the option no. Coefficient > 0 indicates an increased risk whereas coefficient < 0 indicates a decreased risk for developing hyperthyroidism.

**Tab. 4**

Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse der extrinsischen Risikofaktoren für Hyperthyreose. Referenzkategorie für Haltung ist Freigänger, für Umgebung Stadt, für Katzenstreu Hygienestreu und für alle anderen die Option Nein. Ein Koeffizient > 0 zeigt ein erhöhtes Risiko, ein Koeffizient < 0 ein verringertes Risiko für die Entwicklung der Hyperthyreose an.

**Establishment of diagnosis.** In 12 cats an unexpected elevated T4 was present. In nine cases no follow-up was available and further confirmation or exclusion of hyperthyroidism was not possible. However since confirmation of hyperthyroidism was possible in 3/12 cats the authors of this study are convinced that an elevated T4 rarely represents a false-positive test result and rather reflects short duration of the disease where clinical signs are too mild to be recognized (3, 36, 37). In a recent study only 1–2% of all cats diagnosed as hyperthyroid based on an elevated T4 turned out to be euthyroid on the results of thyroid scintigraphy (39).

In this study all cases with an elevated T4 were counted into the prevalence analysis since prevalence analysis indicates that no or minimal preselection or exclusion of data should be performed. If the nine cases would be excluded from analysis the prevalence of hyperthyroidism in cats 8 years and older would be 10.7% (95% CI: 8.2–13.8). Hyperthyroidism was confirmed in 20.1% of cases where the disease was initially clinically suspected.

However, it has to be mentioned that the straightforward diagnosis can offer a challenge for the practitioner as the gold standard of diagnosing hyperthyroidism remains thyroid scintigraphy which is not widely available and was not performed in this study. T4 and fT4 (ED) assays do not have 100% test sensitivity and specificity. T4 can be false-negative and fT4 can be false-positive because of non-thyroidal illness (26, 36, 39, 52). Therefore it is possible that some cats were not appropriately classified, although in this study special attention was laid on the presentation of the cat. If a strong suspicion for hyperthyroidism existed but the T4 value was within the upper reference range and other possible diseases were excluded, hyperthyroidism was diagnosed if free thyroxine (ED) was elevated. Ideally, in those cases thyroid scintigraphy

should be performed for confirming or excluding the diagnosis of hyperthyroidism (7).

**Questionnaire-based extrinsic risk factor analysis (housing conditions, feeding).** Identification of extrinsic risk factors is important in feline hyperthyroidism as the prevalence of this disease is high and increasing. However in order to identify a small influence of a factor on the development of the disease a high sample size is needed. This can often not be accomplished in veterinary medicine. Sample sizes used in veterinary medicine can only identify major factors. In addition controversy exists on which statistical test need to be performed for risk factor analysis. In this study logistic regression analysis was used.

As it was expected that approximately 100–150 participants could be recruited to answer the questionnaire it was decided to use maximal 13 items which have been identified previously as potential risk factors and to evaluate their role in this study population. Items with a high positive coefficient were more likely to be associated with the disease. Items with a high negative coefficient potentially could be protective. Of all 13 chosen items only moist food packaged in aluminum tins reached statistical significance. This indicates that either a substance present in the tin or components of the moist food or both could be a factor in the development of hyperthyroidism. Aluminum tins contain epoxy resins. Bisphenol A can leach from epoxy resins and is known as a thyroid disruptor (2, 18). It is either an antagonist of T3 or inhibits T3 and causes T4 elevations. Cans with a lid have been identified previously as a risk factor but could not be identified in this study (10). Aluminum tins very likely contain higher concentrations of Bisphenol A compared to cans with a lid as in the latter only the top is made out of aluminum and the remainder of the can is made from steel.



Moist food contains very variable concentrations of iodine which is also linked to hyperthyroidism (10, 40). The source of meat did not reveal a significant influence although more ill cats were fed fish or giblets and non-hyperthyroid cats were more often being fed with mammalian origin meat but those results were not significant. Feeding fish and giblets have previously been associated with the disease (24, 53). Salt-water fish can contain 5–10 times higher iodine concentrations compared to fresh-water fish (19) especially the skin and giblets compared to the filet. This might also play a role, because these side products are commonly used in pet food production. Again our sample size could have been too small to identify a small influence.

According to our data housing of the cat (in- vs. outdoor, living in an urban or rural area, being exposed to smoke or different kinds of cat litter) could not be linked to the disease. Preventative health care interventions (vaccination, deworming and prophylaxis against ectoparasites) were not associated with hyperthyroidism. Prophylaxis against ectoparasites had a high negative coefficient and its p-value was close to reach statistical significance. This finding illustrates that chemical prophylaxis is most certainly not a risk factor as it has been mentioned previously (20, 30).

Several limitations of the present study need to be considered. Prevalence was calculated on the basis of a hospital population and in nine cases typical clinical symptoms were not present or follow-up was not possible. Cats with an early stage or mild form of hyperthyroidism and/or concurrent non-thyroidal illness could have been missed if their T4 concentrations were within the lower half of the reference interval (13, 35, 48). Confirming the diagnosis was based on an elevated T4 value in the majority of cases or an elevated fT4 (ED) in five cases and not on thyroid scintigraphy, which remains the gold standard (7). This might under- or overestimate the true disease prevalence. The questionnaire was designed based on previous documented risk factors for hyperthyroidism and therefore other causative agents could have been missed.

#### Acknowledgements and funding

We thank Dr. Sibylle Thuere (IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Germany) for the T4 measurements and Hannah Otterbach

(STABLAB, Munich, Germany) for the statistical evaluation in terms of the logistic regression.

This research was partially funded by MSD Animal Health.

#### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Bell KM, Rutherford SM, Hendriks WH. The isoflavone content of commercially-available feline diets in New Zealand. *N Z Vet J* 2006; 54: 103–108.
2. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 385–391.
3. Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 302–305.
4. Bucknell DG. Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Aust Vet J* 2000; 78: 462–465.
5. Cotter SM. Uncommon disorders in the cat. *Proceedings of the 46th Annual Meeting of the American Animal Hospital Association* 1979.
6. Court MH, Freeman LM. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. *Am J Vet Res* 2002; 63: 181–185.
7. Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams W. Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxine concentration in normal and hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 374–382.
8. De Wet CS, Mooney CT, Thompson PN, Schoeman JP. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 315–321.
9. Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Glickman LT. Environmental risk factors for feline hyperthyroidism: Pet cats as potential sentinels for public health. *Thyroid* 2004; 14: 759.
10. Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 879–886.
11. Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Glickman LT. Review of iodine recommendations for commercial cat foods and potential impacts of proposed changes. *Thyroid* 2004; 14: 722.
12. Gerber H, Peter H, Ferguson DC, Peterson ME. Etiopathology of feline toxic nodular goiter. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 541–565.
13. Gunn-Moore D. Feline endocrinopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 171–210, vii.
14. Hoenig M, Goldschmidt MH, Ferguson DC, Koch K, Eymontt MJ. Toxic nodular goitre in the cat. *J Small Anim Pract* 1982; 23: 1–12.
15. Horney BS, MacKenzie AL, Burton SA, Olexson DW, Mitton KL, Coty WA, Rinne SG. Evaluation of an automated, homogeneous enzyme immunoassay for serum thyroxine measurement in dog and cat serum. *Vet Clin Pathol* 1999; 28: 20–28.
16. Horspool LJI, Dias Neves R. Prevalence of hyperthyroidism in Portuguese cats. 24th Annual Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine-Companion Animals (ECVIM-CA) 2014 Sept 4–6, Mainz, Germany.
17. Johnson LA, Ford HC, Tartelin MF, Feek CM. Iodine content of commercially-prepared cat foods. *N Z Vet J* 1992; 40: 18–20.
18. Kang JH, Kondo F. Determination of bisphenol A in canned pet foods. *Res Vet Sci* 2002; 73: 177–182.
19. Karl H, Munker W. Iod in marinen Lebensmitteln. *Ernährungs-Umschau* 1999; 46: 288–291.

#### Conclusion for practice

Hyperthyroidism is common in cats with an overall prevalence of 12.3% among the study population. Older, female, non-purebred cats have a higher risk to develop hyperthyroidism but purebred cats are not protected. Diagnosis is usually straight forward and only in a few cases additional diagnostic means are necessary to establish the diagnosis. Questionnaire analysis identified moist food packaged in aluminum tins as an extrinsic risk factor for the development of hyperthyroidism. Further studies that identify the causing compounds released from the aluminum tin or the moist food or both are of particular interest.



## 8 I. Köhler et al.: Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism

20. Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 323–329.
21. Kimura S, Suwa J, Ito M, Sato H. Development of malignant goiter by defatted soybean with iodine-free diet in rats. *Gann* 1976; 67: 763–765.
22. Kraft W, Büchler F. Hyperthyreose: Krankheitsinzidenz bei der Katze. *Tierärztl Prax* 1999; 27 (K): 386–388.
23. Kyle AH, Tarttlin MF, Cooke RR, Ford HC. Serum free thyroxine levels in cats maintained on diets relatively high or low in iodine. *N Z Vet J* 1994; 42: 101–103.
24. Martin KM, Rossing MA, Ryland LM, DiGiacomo RE, Freitag WA. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 853–856.
25. Miyamoto T, Miyata I, Kurobane K, Kamijima Y, Tani H, Sasai K, Baba E. Prevalence of feline hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. *J Jpn Vet Med Assoc* 2002; 55: 289–292.
26. Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 2004–2008.
27. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5185–5190.
28. Mumma RO, Rashid KA, Shane BS, Scarlett-Kranz JM, Hotchkiss JH, Eckler RH, Maylin GA, Lee CY, Rutzke M, Gutenmann WH, et al. Toxic and protective constituents in pet foods. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1633–1637.
29. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *Vet J* 2014; 202 (2): 286–291.
30. Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ. Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *N Z Vet J* 2005; 53: 53–58.
31. Peter HJ, Gerber H, Studer H, Peterson ME, Becker DV, Groscurth P. Autonomously growing and function of cultured thyroid follicles from cats with spontaneous hyperthyroidism. *Thyroid* 1991; 1: 331–338.
32. Peterson M. Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *J Feline Med Surg* 2012; 14: 804–818.
33. Peterson M, Johnson J, Andrews L. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *Proceedings of the American Colleges of Veterinary Internal Medicine* 1979.
34. Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, Becker DV. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183: 103–110.
35. Peterson ME, Gamble DA. Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 1203–1208.
36. Peterson ME, Melian C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 529–536.
37. Peterson ME. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21: 2–9.
38. Peterson ME, Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 633–645, v.
39. Peterson ME. More than just T(4): diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 765–777.
40. Ranz D, Tetrick M, Kienzle E, Rambeck WA. Jodgehalte in Alleinfuttermitteln für Katzen in Deutschland. *Tierärztl Prax* 2003; 31 (K): 170–173.
41. Sassnau R. Epidemiologische Untersuchung zur Prävalenz der feline Hyperthyreose in einem deutschen Großstadtbereich. *Tierärztl Prax* 2006; 34 (K): 450–457.
42. Scarlett JM, Moise NS, Rayl J. Feline Hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Prev Vet Med* 1988; 6: 295–309.
43. Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 477–486.
44. Stephens MJ, Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. *Vet Rec* 2014; 175 (18): 458.
45. Tarttlin MF, Johnson LA, Cooke RR, Ford HC, Feek CM. Serum free thyroxine levels respond inversely to changes in levels of dietary iodine in the domestic cat. *N Z Vet J* 1992; 40: 66–68.
46. Tarttlin MF, Ford HC. Dietary iodine level and thyroid function in the cat. *J Nutr* 1994; 124: 2577–2578.
47. Taylor JA, Jacobs RM, Lumsden JH, Bonnett BN. Perspectives on the diagnosis of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 1989; 30: 477–481.
48. Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Vet Rec* 1992; 131: 257–264.
49. Venzin I, Vannini R. Feline Hyperthyreose. *Kleintierprax* 1990; 35: 183–188.
50. Vilhena H, Martins A, Almeida P, Ferreira P, Fonseca I, Lima T, Ribeiro A, Carolino N, Silvestre-Ferreira AC. Feline Hyperthyroidism in Portugal. 24th Annual Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine Companion Animals (ECVIM-CA) 2014 Sept 4–6, Mainz, Germany.
51. Wakeling J, Melian C, Font A, Syme H. Evidence for Differing Incidences of Feline Hyperthyroidism in London, UK and Spain. *Proceedings of the 15th ECVIM-CA Congress* 2005; 220.
52. Wakeling J, Moore K, Elliott J, Syme H. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 287–294.
53. Wakeling J, Everard A, Brodbelt D, Elliott J, Syme H. Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 406–414.
54. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006; 147: 56–69.

## **IV. 2. STUDIE**

**Vergleich von Parametern aus Signalement und klinischer Untersuchung zwischen  
hyperthyreoten und nicht-hyperthyreoten Katzen**

**Comparison of signalment and physical examination findings between hyperthyroid and  
non-hyperthyroid cats**

**Ines Isabel Köhler**

**Katrin Hartmann**, Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

**Astrid Wehner**, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

## **Vergleich von Parametern aus Signalement und klinischer Untersuchung zwischen hyperthyreoten und nicht-hyperthyreoten Katzen**

I. Köhler, K. Hartmann, A. Wehner

### *Korrespondenzadresse:*

Dr. Astrid Wehner, Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität,  
Veterinärstraße 13, 80539 München, Deutschland

Telefon: +49-89-2180-2650

Email: [a.wehner@medizinische-kleintierklinik.de](mailto:a.wehner@medizinische-kleintierklinik.de)

Schlüsselwörter: Katzen, Endokrinopathie, Hyperthyreose, Thyroxin, Schilddrüsenpalpationscore, body condition score, Symptome

## **Zusammenfassung**

Einleitung: Die feline Hyperthyreose ist eine häufige Endokrinopathie bei älteren Europäisch Kurzhaar-Katzen.

Die Ziele dieser prospektiven Studie waren der Vergleich zwischen Parametern der Anamnese und der klinischen Untersuchung. Dabei wurde besonders ausgewertet, ob die Felllänge einen Risikofaktor darstellt, ob hyperthyreote Katzen ein niedrigeres Körpergewicht, einen niedrigeren body condition score (BCS) sowie eine größere Schilddrüse aufweisen und ob anhand der Schilddrüsengröße auf den Thyroxin-Spiegel geschlossen werden kann. Zudem wurde ausgewertet mit welchen Symptomen hyperthyreote Katzen in den letzten Jahren vorgestellt wurden.

Methoden: Gesamt-Thyroxin (T4) wurde im Serum von 495 Katzen über acht Jahren gemessen. Abhängigkeiten zwischen Signalement und Hyperthyreose wurden durch den Students-T-Test, und Mann-Whitney U-Test analysiert. Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und BCS sowie dem Schilddrüsenpalpations-Score (SPS) und Thyroxin (T4) wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Kendall Tau untersucht. Die Symptome wurden deskriptiv ausgewertet. Die Prävalenz wurde mit einem 95 % Konfidenzintervall berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 gesetzt.

Ergebnisse: Die Länge des Fells spielte bei der Erkrankung keine Rolle. Hyperthyreote Katzen wiesen jedoch im Vergleich zu nicht-hyperthyreoten Katzen ein niedrigeres Körpergewicht und einen höheren SPS auf. Allerdings bestand kein Zusammenhang zwischen SPS und den T4-Werten. Die meisten hyperthyreoten Tiere wurden mit Polypnoe vorgestellt. Bei der klinischen Untersuchung fiel v. a. Tachykardie auf.

Schlussfolgerung und klinische Relevanz: Der klinischen Untersuchung kommt eine große Rolle in der Diagnosestellung zu, da eine palpierbare Schilddrüse ein wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer Hyperthyreose ist. Allerdings besteht kein Zusammenhang zwischen der Höhe des T4 und dem SPS.

Keywords: cats, endocrinopathy, hyperthyroidism, thyroxine, thyroid palpation score, body condition score, clinical signs

## Summary

Introduction: Feline hyperthyroidism is a common endocrinopathy in older domestic shorthair cats.

The goals of the prospective study were to compare, if the length of the hair coat poses a risk factor, if hyperthyroid cats have decreased body weights and body condition scores (BCS) and enlarged thyroid glands, and if thyroid size can be linked to the total thyroxine (T4) level. Furthermore clinical signs with which hyperthyroid cats are nowadays presented were analyzed.

Methods: T4 was measured in serum of 495 cats  $\geq 8$  years. Association between signalment and hyperthyroidism was assessed with Students-T-Test and Mann-Whitney U-Test. Kendalls Tau correlation coefficient was used to assess correlation between body weight and BCS, thyroid palpation score (TPS) and T4. Descriptive statistics were used for evaluation of clinical signs. Prevalence was calculated with a 95% confidence interval. Level of significance was set at 0.05.

Results: The length of the hair coat did not play a role in the disease etiology. Hyperthyroid cats had a lower weight and higher TPS compared to non-hyperthyroid cats. There was no correlation between TPS and T4. Most hyperthyroid cats were presented with polypnea and, tachycardia was most frequently found on physical examination.

Conclusion and clinical relevance: Physical exam is important for diagnosis as a palpable thyroid gland is indicative of hyperthyroidism. However, there is no association between T4 levels and size of the thyroid gland.

## Einleitung

Die feline Hyperthyreose wird meist durch gutartige Adenome oder eine adenomatöse Hyperplasie der Schilddrüse ausgelöst, die zu einer Vergrößerung der Schilddrüse führen (FELDMAN & NELSON, 2004). Seit der Erstbeschreibung 1979 (COTTER, 1979; PETERSON et al., 1979) wird die Hyperthyreose bei Katzen immer öfter diagnostiziert und gilt als häufige Hormonstörung in den meisten Ländern. Abhängig von den angewendeten Einschlusskriterien reichen die dokumentierten Prävalenzen von 0,1 % bis 12,3 %. Allen Studien gemeinsam ist die Erkenntnis über den stetigen Anstieg der Erkrankungsrate, welcher seit Erstbeschreibung beobachtet werden kann (TAYLOR et al., 1989; THODAY & MOONEY, 1992; SCARLETT, 1994; BUCKNELL, 2000; MIYAMOTO et al., 2002; SASSNAU, 2006).

Die Erkrankung betrifft vermehrt ältere, weibliche Katzen (PETERSON et al., 1983; SCARLETT, 1994; MARTIN et al., 2000; EDINBORO et al., 2004c). Rassekatzen erkranken seltener; DE WET und Mitarbeiter (2009) beschrieben ein geringeres Risiko für kurzhaarige Rasse- und Nichttrassekatzen (SCARLETT et al., 1988; OLCZAK et al., 2005; DE WET et al., 2009; WAKELING et al., 2009a; STEPHENS et al., 2014).

Gewichtsverlust, Polyphagie, Erbrechen oder Durchfall, sowie Polydipsie und Polyurie sind die maßgeblichen klinischen Symptome. Herzrhythmusstörungen, Hyperaktivität, Kachexie und Schwäche sowie eine palpierbare Schilddrüse sind häufige Befunde in der klinischen Untersuchung (HOENIG et al., 1982; PETERSON et al., 1983; FELDMAN & NELSON, 2004).

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik ist von der Schwere und Dauer der Erkrankung abhängig und heutzutage bei Vorstellung des Patienten meist milder als noch vor einigen Jahren (BROUSSARD et al., 1995). So untersuchten BROUSSARD und Mitarbeiter (1995) den Patientenpool einer Klinik im Abstand von zehn Jahren und beschrieben bereits einen signifikanten Rückgang in der prozentualen Häufigkeit der typischen klinischen Symptome, wie Gewichtsverlust, Polyphagie, Diarrhoe, erhöhtem Kotvolumen, Polydipsie und Polyurie, Polypnoe, Muskelschwäche und Anorexie. Die Häufigkeit von Erbrechen war hingegen nicht signifikant zurückgegangen (BROUSSARD et al., 1995). Die meisten Katzen waren in der klinischen Untersuchung sehr dünn und

bei 83,0 % konnte eine vergrößerte Schilddrüse palpiert werden (BROUSSARD et al., 1995).

Verschiedene Studien haben die klinische Symptomatik der felines Hyperthyreose und das pathognomonische Bild der Endokrinopathie untersucht. (PETERSON et al., 1983; BROUSSARD et al., 1995; EDINBORO et al., 2004c; FELDMAN & NELSON, 2004). Der Vergleich zwischen hyperthyreoten und nicht-hyperthyreoten Katzen sowie der Zusammenhang zwischen gemessenen Laborwerten und klinisch manifester Symptomatik wurde bisher noch nicht näher beleuchtet. Studienziele waren, Daten von Signalement und klinischer Untersuchung zwischen hyperthyreoten Katzen und Katzen mit anderen Erkrankungen vergleichend auszuwerten und zu klären, ob die Höhe des Thyroxin-Spiegels, die Größe der Schilddrüse und die Körperkomposition, wie das Körpergewicht und den Body-Condition-Score, beeinflusst. Die häufigsten Krankheitssymptome von Katzen mit Hyperthyreose sollen erfasst werden.

## **Material- und Methoden**

### Patienten

Katzen, die an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München und an der Kleintierklinik Haar zwischen April 2012 und April 2013 vorgestellt wurden und acht Jahre und älter waren, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn eine Indikation zu einer Blutentnahme bestand. Neben dem Alter und der Indikation zur Blutentnahme bestanden keine weiteren Einschlusskriterien.

Die Studie wurde von der Regierung von Oberbayern mit der Nummer 55.2-1-54-2532.3-71-12 genehmigt. Bei 495 Katzen wurden Blutproben analysiert. Die Untersuchung erfolgte nach einem standardisiertem Verfahren, wobei der Body-Condition-Score (BCS), das Gewicht sowie der Schilddrüsenpalpationsscore (SPS) erfasst wurden. Da sich die o.g. Parameter unter Therapie verändern können, wurden bei der Analyse dieser Parameter nur die 45 neu mit Hyperthyreose diagnostizierte Katzen, welche noch keinerlei Therapie erhielten, mit 434 nicht-hyperthyreoten Katzen verglichen.

Der Body-Condition-Score (LA FLAMME, 1997) ist eine subjektive, semi-quantitative Methode zur Evaluation der Körperstatur basierend auf einem

Neun-Punkte-System (1 = kachektisch, 5 = ideale Konstitution, 9 = adipös).

Die Schilddrüsenpalpation (PAEPE et al., 2008; BORETTI et al., 2009) wurde an der sitzenden Katze durchgeführt, indem man mit Daumen und Zeigefinger beginnend am Kehlkopf beidseits entlang der Trachea bis zum Sternum streicht (Abbildung 1). Hierdurch kann die Schilddrüse als kleiner, mobiler, subkutan gelegener Knoten erfasst werden. Die Größe der Schilddrüse wurde mittels eines Score von 0 (nicht tastbar), 1 = 1-3 mm, 2 = 3-5 mm, 3 = 5-8 mm, 4 = 8-12 mm, 5 = 12-25 mm bis zu einem Maximum von 6 (Knoten  $\geq$  25 mm) (PAEPE et al., 2008) bewertet.

Serum für die T4-Bestimmung wurde bei -20°C eingefroren und dann gesammelt auf Trockeneis zum Referenzlabor gesendet (IDEXX Laboratories). Gesamt-Thyroxin (T4) wurde mittels einer validierten Nachweismethode bestimmt ((DIN EN ISO/EC 17025) Diagnostic Reagents Inc. (DRI) enzyme immunoassay (EIA) (Hitachi/Roche) (HORNEY et al., 1999). Der Referenzbereich betrug 0,8-4,7 µg/dl (10,3-60,5 nmol/l) und basierte auf CSLI-Standards. Katzen mit einer T4-Konzentration höher als 4,7 µg/dl oder Katzen, die im Vorfeld mit Hyperthyreose diagnostiziert wurden und zu einer Kontrolle erschienen, wurden in die Gruppe der hyperthyreoten, aber nicht neu diagnostizierten Katzen eingeteilt.

Bei Katzen, die Hyperthyreose-verdächtige Krankheitsanzeichen wie Gewichtsverlust trotz Polyphagie, Durchfall, Erbrechen, Polyurie/Polydipsie zeigten oder eine palpierbare Schilddrüse aufwiesen, aber eine T4-Konzentration innerhalb des Referenzbereiches jedoch größer als 2,3 µg/dl hatten und andere mögliche Krankheiten ausgeschlossen werden konnten, wurde freies Thyroxin (fT4) eingeleitet. Der Referenzbereich für fT4 betrug 0,7-2,34 ng/dl. Freies Thyroxin wurde mittels Equilibriumdialyse und Radioimmunoassay gemessen (Hitachi/Roche) (PETERSON et al., 2001). War das freie Thyroxin erhöht, wurden diese Katzen ebenfalls in die Gruppe der hyperthyreoten Katzen aufgenommen. Alle anderen Katzen wurden in die Gruppe der nicht-hyperthyreoten Katzen eingeteilt.

#### Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit den Programmen MS Excel (Microsoft Inc.) und Graph Pad Prism Version 5.04 (Windows, Graph Pad Software, Inc.) sowie



MedCalc Version 15 (Microsoft Partners, MedCalc Software, Inc.) durchgeführt. Abhängigkeiten zwischen Signalement und Hyperthyreose wurden durch den Students-T-Test, den Chi-Square-Test und Mann-Whitney U-Test analysiert. Die Korrelation zwischen zwei Parametern wurde anhand des Kendall Tau- bei ordinalen Daten und des Pearson-Korrelationskoeffizienten bei metrischen Daten berechnet. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05. Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erfolgte deskriptiv.

## **Ergebnisse**

Bei 495 Katzen, welche acht Jahre und älter waren, wurde das Gesamt-Thyroxin (T4) im Serum mittels Enzymimmunoassay (EIA) gemessen. Bei 61 Katzen konnte eine Schilddrüsenüberfunktion diagnostiziert werden; 434 Katzen wurden als nicht-hyperthyreot angesehen. Damit lag die Prävalenz in der Population bei 12,3 % (CI: 9,7-15,5). Für die Erfassung der Symptome hyperthyreoter Katzen wurden nur die 45 neu mit Hyperthyreose diagnostizierten Katzen (45/61) ausgewertet.

### Alter

Die Prävalenz wurde in unterschiedlichen Alterskategorien näher beleuchtet (Tabelle 1). Betrachtete man nur noch die 435 Katzen, welche zehn Jahre oder älter waren, stieg die Prävalenz von ursprünglich 12,3 % bei den acht Jahre oder älteren Tieren auf 13,6 % (CI: 10,7–17,1) an. Bei den 12 Jahre alten Tieren (n = 330) lag diese schon bei 16,4 % (CI: 12,7–20,8).

### Einfluss der Felllänge

Die Katzen wurden je nach Felllänge in eine kurzhaarige (425/495) und eine langhaarige Gruppe (64/495) eingeteilt. Sechs Tiere (6/495) konnten aufgrund fehlender Angabe zur Rasse nicht eindeutig zugeteilt werden. Es litten 13,4 % der kurzhaarigen (57/425) und 6,3 % der langhaarigen Tiere (4/64) unter Hyperthyreose. Es ergab sich kein höheres Erkrankungsrisiko bei langhaarigen gegenüber kurzhaarigen Katzen ( $P = 0,153$ ) (Tabelle 2).

### Unterschiede im Body-Condition-Score und Körpergewicht

Obwohl kein signifikanter Unterschied beim BCS vorlag (Tabelle 3), zeigten

hyperthyreote Tiere im Median ein signifikant geringeres Gewicht (durchschnittlich 800 g weniger) als nicht-hyperthyreote Katzen ( $P = 0,003$ ) (Abbildung 2).

In der Korrelationsanalyse konnte jeweils in der Gruppe der nicht-hyperthyreoten und der hyperthyreoten Katzen zwischen dem Körpergewicht und dem BCS ein hochsignifikanter Zusammenhang dargestellt werden ( $P < 0,001$ ). Neben dem hohen Signifikanzniveau war auch der Korrelationskoeffizient nach Kendall Tau in beiden Gruppen sehr hoch ( $\tau > 0,6$ ) (Tabelle 4 und 5).

#### Unterschiede im Schilddrüsenpalpationsscore

Betrachtete man die Population als Ganzes, wurde in 308 (308/495; 61,2 %) der Fälle die Schilddrüse als nicht tastbar beschrieben, obwohl bei 15 dieser Katzen (15/308; 4,9 %) eine Schilddrüsenüberfunktion diagnostiziert wurde. Bei 62,3 % der hyperthyreoten Katzen (38/61) konnte die Palpation der Schilddrüse durchgeführt werden; in 13,1 % der Fälle (8/61) war dies aufgrund von fehlender Kooperation des Patienten nicht möglich. Bei den restlichen Fällen konnte kein Schilddrüsenparenchym ertastet werden. Der Schilddrüsenpalpationsscore war bei den erkrankten Katzen in der klinischen Untersuchung signifikant höher ( $P < 0,001$ ; medianer und mittlerer Score 1 und 1,3; CI: 1,0–1,7) als bei den nicht-hyperthyreoten Tieren (medianer und mittlerer Score 0 und 0,2; CI: 0,1–0,3) (Tabelle 6). Insgesamt hatten die hyperthyreoten Katzen somit signifikant höhere Werte beim Schilddrüsenpalpationsscore, wobei jedoch viele (49/61; 80,3 %) der erkrankten Tiere einen geringen SPS ( $< 3$ ,  $< 5$  mm) aufwiesen. Allerdings hatten nur 3,5 % (15/434) der nicht-hyperthyreoten Katzen einen SPS  $\geq 3$ .

In der Korrelationsanalyse konnte nur in der Gruppe der nicht-hyperthyreoten Katzen zwischen dem SPS und dem T4-Wert ein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden ( $P < 0,001$ ). Allerdings fiel der Korrelationskoeffizient nach Kendalls Tau sehr niedrig aus ( $\tau = 0,108$ ). Es zeigte sich in derselben Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SPS und dem Körpergewicht, jedoch war der Korrelationskoeffizient wiederum sehr niedrig ( $P = 0,033$  und  $\tau = 0,074$ ) (Tabelle 4 und 5). In der Gruppe der hyperthyreoten Katzen ergab sich keine Signifikanz zwischen der Größe der Schilddrüse und dem T4-Wert oder dem Körpergewicht.

### Erfassung der Krankheitssymptome

Bezüglich der klinischen Symptome litten 20,0 % (9/45) der hyperthyreoten Tiere unter Polyпноe, gefolgt von Durchfall (6/45; 13,3 %) sowie Gewichtsverlust und Erbrechen (je 4/45; 8,9 %) und gesteigertem Appetit (2/45; 4,4 %). Polydipsie und Polyurie zeigten nur 6,7 % (3/45) der hyperthyreoten Katzen. Weitere 6,7 % (3/45) der hyperthyreoten Katzen litten vorberichtlich unter Anorexie. Während der Untersuchung hatten 6,7 % einen erhöhten Blutdruck. Bei 22/45 (48,9 %) der Tiere konnte eine erhöhte Herzfrequenz festgestellt und bei 13/45 (28,9 %) ein Herzgeräusch auskultiert werden.

### *Diskussion*

Bei Betrachtung der Prävalenz in verschiedenen Alterskategorien wurde ein ansteigender Trend beobachtet. Von ursprünglich 12,3 % bei den acht Jahre oder älteren Tieren stieg diese auf 16,4 % an, wenn man nur noch die 12 Jahre alten Tiere in die Berechnung einschloss. Diese Erkenntnis ist deckungsgleich mit den Ergebnissen der Literatur (PETERSON et al., 1983; SCARLETT, 1994; EDINBORO et al., 2004c; WAKELING et al., 2009a).

Das die Prävalenz mit dem Alter ansteigt, ist im Einklang mit anderen Studien. So konnte unter anderem SASSNAU (2006) im Berliner Patientenkontext eine Prävalenz von 11,4 % unter den achtjährigen und älteren Katzen feststellen. Wurde nur die Population der über 13-jährigen betrachtet, stieg die Häufigkeit der Hyperthyreose bereits auf 25,0 % (SASSNAU, 2006).

In einer aktuellen Studie von 2014 sichten STEPHENS und Mitarbeiter (2014) die elektronischen Daten von 84 Praxen im Zeitraum von September 2009 bis Dezember 2011 (STEPHENS et al., 2014). Insgesamt waren 2276 von 95629 Tieren erkrankt, dies ergibt eine Prävalenz von 2,4 %. Die erkrankten Katzen waren sechs bis 25 Jahre alt. Wurde nur die Teilpopulation von zehn Jahre oder älteren Tieren angeschaut, stieg die Prävalenz auf 8,7 % (2187/25262 Katzen).

WAKELING und Mitarbeiter (2005) präsentierten auf dem 15. ECVIM-CA Kongress in Schottland die Ergebnisse ihrer retrospektiven Studie (WAKELING et al., 2005). Sie untersuchten im Zeitraum von drei Jahren (2001-2003) die Inzidenz der feline Hyperthyreose hinsichtlich der geographischen Variation in

einer Klinik in London und in fünf Kliniken in Spanien. Die Rate der jährlich neudiagnostizierten Katzen variierte erheblich. So zeigte sich eine Inzidenz von 11,9 % in London, die sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie zur Inzidenz deckt, jedoch nur eine Inzidenz von 1,5 % in Spanien. Die untersuchten Katzen waren ausnahmslos neun Jahre oder älter. Eine Ursache für diese Differenz wurde nicht eindeutig geklärt und weitere Studien hinsichtlich bestimmter regionaler Risikofaktoren wurden empfohlen.

In vorliegender Studie konnte der Verdacht, dass langhaarige Tiere (Europäisch Langhaar-Katzen und Rassekatzen mit langem Fell) aufgrund vermehrter Fellpflege und konsekutiv vermehrter Aufnahme von PBDEs aus der Umgebung häufiger an Hyperthyreose erkrankt sein könnten, nicht belegt werden. Die Einteilung der Studienteilnehmer in eine kurz- und eine langhaarige Katzensgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Erkrankungsrisikos. Aufgrund der chemisch-strukturellen Ähnlichkeit von polybromierten Diphenylethern (PBDE) zu Schilddrüsenhormonen (COSTA et al., 2008; TALSNESS, 2008) sind diese bei Menschen und bei Tieren in der Lage, den Schilddrüsenmetabolismus zu stören. Sie werden daher als strumigene Chemikalien bezeichnet. Polybromierte Diphenylether werden in Möbeln, Elektronik und Textilgewebe als Flammschutzmittel genutzt, um das Risiko von Feuer/Bränden zu reduzieren (BOAS et al., 2009; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2009; PATRICK, 2009).

MENSCHING und Mitarbeiter (2012) untersuchten Serumproben von hyper- und euthyreoten Hauskatzen auf den PBDE-Gehalt. Zusätzlich verglichen sie diese Ergebnisse mit Serumproben von frei lebenden Artgenossen. Die Autoren stellten keinen Unterschied im PBDE-Gehalt bei den Haustieren fest, wohl aber bei den im Freien lebenden Katzen. Die wild lebenden Katzen hatten signifikant niedrigere Werte und unterlagen der geringsten Belastung. Zusätzlich wurde in Staubproben aus Haushalten der hyperthyreoten Tiere verglichen mit den euthyreoten Katzen ein signifikant höherer Gehalt an PBDE gefunden. Der erhöhte PBDE-Gehalt im Hausstaub stand auch in einer signifikanten Korrelation mit den gemessenen T4-Konzentration (MENSCHING et al., 2012).

In vorliegender Studie zeigte sich in der Erkrankungsrate kein signifikanter Unterschied zwischen den kurz- und langhaarigen Tieren. Der Rückschluss auf eine vermehrte Aufnahme von PBDE aus dem Hausstaub bei der Fellpflege von

langhaarigen Tieren im Vergleich zu kurzhaarigen Tieren konnte somit nicht gezogen werden.

DE WET und Mitarbeiter (2009) untersuchten in Hongkong kurzhaarige Rassekatzen und kurzhaarige Nicht-Rassekatzen. Die kurzhaarigen Rassekatzen zeigten ein geringeres Erkrankungsrisiko. Da in dieser Studie speziell die Katzenpopulation von Hongkong untersucht wurde, vermuteten die Wissenschaftler einen genetisch-protektiven Faktor aufgrund orientalischer oder siamesischer Vorfahren innerhalb der Kurzhaarkatzen Hongkongs (DE WET et al., 2009). In einer anderen Studie hatten Europäisch Kurzhaar- und Europäisch Langhaar-Katzen das größte Erkrankungsrisiko, während Hyperthyreose bei anderen Rassekatzen seltener diagnostiziert wurde (KÖHLER et al., 2016).

Das Körpergewicht war bei hyperthyreoten Katzen im Vergleich mit der Gruppe der nicht-hyperthyreoten Tiere deutlich geringer; im BCS konnte jedoch kein Unterschied festgestellt werden. Zur Erfassung der Körperkonstitution ist der BCS als bessere Kenngröße anzusehen, da das Körpergewicht allein nicht zwangsläufig die Gesamtkonstitution einer Katze beschreibt (SHOVELLER et al., 2014). So kann es vorkommen, dass manche Tiere, speziell Rassekatzen, aufgrund ihrer größeren Statur ein höheres Gewicht aufweisen, aber einen geringeren BCS haben. Nichtsdestotrotz bestand zwischen dem Körpergewicht und dem BCS ein signifikanter Zusammenhang, der sowohl bei den nicht-hyperthyreoten als auch den hyperthyreoten Katzen dargestellt werden konnte. Ein linearer Zusammenhang der beiden Kenngrößen konnte durch den hohen positiven Korrelationskoeffizienten belegt werden. Aufgrund der katabolen Stoffwechsellage bei Hyperthyreose hätten hyperthyreote Katzen erwartungsgemäß einen niedrigeren BCS zeigen müssen. Da heutzutage die erkrankten Tiere bereits frühzeitig vorgestellt werden, ist es jedoch möglich, dass ein deutlicher Gewichtsverlust bei der Mehrzahl der hyperthyreoten Katzen noch nicht offensichtlich gewesen ist.

In der Regel leidet eine an Hyperthyreose erkrankte Katze an einem funktionell überaktiven endokrinen Tumor, welcher mitunter als Kropf während der klinischen Untersuchung ertastet werden (LEAV et al., 1976; PETER et al., 1991; GERBER et al., 1994; PETERSON & WARD, 2007) und je nach Größe in Millimeter in einen Score eingeteilt werden (PAEPE et al., 2008) kann.

Der Schilddrüsenpalpationsscore war bei den hyperthyreoten Katzen zwar höher, viele der erkrankten Tiere wiesen jedoch einen Score von 3 auf, was einer geschätzten Länge der Schilddrüse von < 5–8 mm entspricht. Ein kleiner Knoten kann bei nicht sehr gründlich durchgeführter Palpation unerkannt bleiben. Jedoch hatten nur 3,5 % der nicht-hyperthyreoten Katzen einen SPS  $\geq 3$ . Obwohl ein hoher SPS ein wichtiges klinisches Symptom bei der Hyperthyreose ist, darf die Diagnosestellung nicht allein auf dem Palpationsbefund basieren.

In der Studie von BORETTI und Mitarbeitern (2009) konnte gezeigt werden, dass der SPS signifikant mit den gemessenen Thyroxinwerten korrelierte (BORETTI et al., 2009). In der Korrelationsanalyse zwischen SPS und T4-Werten in der Gruppe der nicht-hyperthyreoten Katzen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Schilddrüse und den T4-Werten, allerdings war der Korrelationskoeffizient ähnlich niedrig wie in oben genannter Studie (BORETTI et al., 2009). Es kann geschlussfolgert werden, dass auch bei Euthyreose eine palpierbare Schilddrüse eine höhere Funktionalität bedeutet und zu höheren T4-Werten führt. Erstaunlich ist, dass in der Gruppe der hyperthyreoten Katzen kein Zusammenhang zwischen der Schilddrüsengröße und den T4-Werten dargestellt werden konnte. Leider kann hier kein Vergleich mit der Literatur angestellt werden, da in der Studie von BORETTI und Mitarbeitern (2009) der Zusammenhang zwischen Schilddrüsengröße und T4-Werten bei hyperthyreoten und nicht-hyperthyreoten Katzen nicht separat ausgewertet wurde (BORETTI et al., 2009). Eine stark vergrößerte Schilddrüse bei einer hyperthyreoten Katze ist also nicht mit einer stärkeren Ausprägung des Krankheitsbildes (also einem höheren T4-Wert) gleichzusetzen.

Laut Literatur sind die häufigsten Symptome bei Hyperthyreose Gewichtsverlust trotz Polyphagie, gefolgt von Polyurie und Polydipsie und gastrointestinalen Problemen (Erbrechen und Durchfall) (HOENIG et al., 1982; PETERSON et al., 1983; FELDMAN & NELSON, 2004).

Die klinischen Symptome einer Hyperthyreose decken sich somit häufig mit denen einer Erkrankung des Verdauungstraktes, da 30-55 % der hyperthyreoten Katzen an Erbrechen und 15-51 % an Durchfall oder einem größeren Kotvolumen (8-31 %) leiden (PETERSON et al., 1983; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995). Bei Menschen mit Hyperthyreose wurde eine Verkürzung der oroazakalen Transportdauer der Nahrung beschrieben, welche zu

Durchfall und Steatorrhoe führen kann (SHAFFER et al., 1984; TOBIN et al., 1989). Auch bei hyperthyreoten Katzen ist die Transportdauer signifikant verkürzt (53 Minuten im Vergleich zu 90-98 % Minuten bei gesunden Tieren) (PAPASOULIOTIS et al., 1993) und steigt nach Behandlung der Hyperthyreose signifikant an (SCHLESINGER et al., 1993). Es ist bisher ungeklärt, wie es zur Verkürzung der orozäkalen Transportdauer kommt. Ursächlich werden eine Malassimilation des Futters durch Hypermotilität, Überladung der absorptiven Kapazität des Darms durch die Polyphagie (PETERSON, 1984) oder Veränderung im Flüssigkeitstransport des Darms diskutiert (PAPASOULIOTIS et al., 1993). Demnach zeigen 87-98 % der hyperthyreoten Katzen Gewichtsverlust sowie Polyphagie (49-81 %).

Neben gastrointestinalen Symptomen traten bei 36-71 % der Katzen Polyurie und Polydipsie auf. Dies kann mitunter durch eine Beeinflussung der Nierenfunktion, eine Harnwegsinfektion oder auch eine primäre (psychogene) Polydipsie bedingt sein (FELDMAN & NELSON, 2004).

In der klinischen Untersuchung kann bei 34,1 % der hyperthyreoten Katzen ein Herzgeräusch auskultiert werden und 17-62 % zeigen Tachykardie (THODAY & MOONEY, 1992; MILNER et al., 2006). Tachypnoe oder vermehrtes Hecheln zeigen 9-25 % der Tiere (BROUSSARD et al., 1995; MILNER et al., 2006). Diese Symptome sind jedoch nicht zwingend durch kongestives Herzversagen bedingt, sondern schlicht durch die stressige Situation des Tierarztbesuches oder der klinischen Untersuchung. Ursächlich können aber auch eine geschwächte Atemmuskulatur, ein vermehrter Atemantrieb, ein erhöhter Widerstand der Atemwege oder eine verminderte Compliance der Lunge in Frage kommen. Weiterhin kann auch in seltenen Fällen eine Kompression der Trachea durch eine deutlich vergrößerte Schilddrüse vorkommen (THODAY & MOONEY, 1992).

In der vorliegenden Studie war eine Polypnoe überraschenderweise das häufigste Symptom und bei 20,0 % der Tiere feststellbar. Nur 10,0 % zeigten gastrointestinale Symptome, wie Durchfall, Gewichtsverlust und Erbrechen. Polyphagie und Polyurie/Polydipsie waren im Vergleich zur Literatur unterrepräsentiert. Für die Erfassung der Symptome konnten jedoch nur relativ wenige Tiere (n = 45) ausgewertet werden. Somit ist es möglich, dass sich durch eine frühere Diagnosestellung heutzutage eine Verlagerung der Krankheitssymptome ergibt oder regionale Unterschiede bestehen. Im Einklang

mit der Literatur ist der sehr häufige klinische Befund der Tachykardie, die bei fast 50,0 % der Katzen vorlag. Herzgeräusche wurden in 28,9 % der Fälle auskultiert, die Literatur aus den Jahren 1992 und 2006 gibt an, dass diese bei 34,1 % vorliegen (THODAY & MOONEY, 1992; MILNER et al., 2006). Herzgeräusche können auf eine hypertrophe Kardiomyopathie hindeuten, die sich in der Folge einer länger bestehenden Hyperthyreose entwickeln kann. Erwähnenswert ist das seltene Vorkommen von Hypertension, welches sich aber mit Angaben in der Literatur deckt. Während früher in 80-90 % der Fälle eine Hypertension festgestellt wurde (KOBAYASHI et al., 1990), reduzierte sich das Auftreten in den letzten Jahren bereits auf 12-20 % (MORROW et al., 2009). Hier sind ähnliche Mechanismen denkbar wie bei den Herzgeräuschen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es keinen Unterschied zwischen kurzhaarigen und langhaarigen Katzen in der Erkrankungshäufigkeit gab. Die mit steigendem Alter ansteigende Prävalenz verdeutlicht, dass die feline Hyperthyreose eine Erkrankung der alternden Katzenpopulation ist.

Hyperthyreote Tiere wiegen zwar weniger als nicht-hyperthyreote Katzen, ein Unterschied im BCS, einer für die Evaluation der Körperkonstitution geeigneteren Kenngröße als das Gewicht, konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Der erhöhte Schilddrüsenpalpationsscore bei hyperthyreoten Tieren ist ein wichtiger Indikator bei der Diagnosestellung, kann jedoch aufgrund lediglich feiner Unterschiede im Millimeterbereich bei Palpation übersehen werden.

Bei Erfassung der klinischen Symptomatik muss immer auch der Kontext der Vorstellung bedacht und gängige Erkrankungen des geriatrischen Patienten mit ähnlichen klinischen Manifestationen ausgeschlossen werden.

Diese Studie enthält einige Limitationen. So geben die Prävalenzdaten die Krankenhausprävalenz wieder und nicht die Feldprävalenz.

Da die Diagnosestellung anhand der T4-Konzentration erhoben wurde, ist es möglich, dass Katzen mit milder Hyperthyreose oder einem frühen Krankheitsstadium, in dem der T4-Wert noch nicht erhöht ist, oder bei Katzen mit Begleiterkrankungen, die zu einem T4-Abfall führen, in die Gruppe der nicht-hyperthyreoten Katzen eingeschlossen wurden. Der Goldstandard zur



---

Diagnosestellung der Hyperthyreose wäre die Schilddrüsen-Szintigraphie (DANIEL et al., 2002), die aber in vorliegendem Studiendesign nicht durchgeführt werden konnte.

## Literaturverzeichnis

- Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2009; 16: 385-91.
- Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Gerber B, Laluha P, Baumgartner C, Lutz H, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T(4) status in suspected hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2009; 11: 286-92.
- Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 302-5.
- Bucknell DG. Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Australian Veterinary Journal* 2000; 78: 462-5.
- Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A, Mutti A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis* 2008; 79: 172-83.
- Cotter SM. Uncommon disorders in the cat. *Proceedings of the 46th Annual Meeting of the American Animal Hospital Association* 1979: 115-7.
- Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams W. Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxine concentration in normal and hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2002; 43: 374-82.
- De Wet CS, Mooney CT, Thompson PN, Schoeman JP. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2009; 11: 315-21.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews* 2009; 30: 293-342.
- Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2004; 224: 879-86.
- Feldman EC, Nelson RW. Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* 3<sup>rd</sup> edn. Feldman EC, Nelson RW, eds. Philadelphia: Saunders 2004: 152-218.
- Gerber H, Peter H, Ferguson DC, Peterson ME. Etiopathology of feline toxic nodular goiter. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994; 24: 541-65.
- Hoening M, Goldschmidt MH, Ferguson DC, Koch K, Eymontt MJ. Toxic nodular goitre in the cat. *Journal of Small Animal Practice* 1982; 23: 1-12.
- Horney BS, MacKenzie AL, Burton SA, Olexson DW, Mitton KL, Coty WA, Rinne SG. Evaluation of an automated, homogeneous enzyme immunoassay for serum thyroxine measurement in dog and cat serum. *Veterinary Clinical Pathology* 1999; 28: 20-8.
- Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Lesser M, Nichols CE. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4: 58-62.
- Köhler I, Ballhausen BD, Stockhaus C, Hartmann K, Wehner A. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in

- Southern Germany. *Tierärztliche Praxis* 2016; 44
- La Flamme DP. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Practice* 1997; 25: 13-8.
- Leav I, Schiller AL, Rijnberk A, Legg MA, der Kinderen PJ. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *American Journal of Pathology* 1976; 83: 61-122.
- Martin KM, Rossing MA, Ryland LM, DiGiacomo RF, Freitag WA. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000; 217: 853-6.
- Mensching DA, Slater M, Scott JW, Ferguson DC, Beasley VR. The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)? *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 2012; 75: 201-12.
- Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006; 228: 559-63.
- Miyamoto T, Miyata I, Kurobane K, Kamijima Y, Tani H, Sasai K, al. e. Prevalence of Feline Hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association* 2002; 55: 289-92.
- Morrow LD, Adams VJ, Elliott J, Syme HM. Hypertension in hyperthyroid cats: Prevalence, incidence and predictors of it's development. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23: 699.
- Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ. Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 2005; 53: 53-8.
- Paepe D, Smets P, van Hoek I, Saunders J, Duchateau L, Daminet S. Within- and between-examiner agreement for two thyroid palpation techniques in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2008; 10: 558-65.
- Papasouliotis K, Muir P, Gruffydd-Jones TJ, Galloway P, Smerdon T, Cripps PJ. Decreased oro-caecal transit time, as measured by the exhalation of hydrogen, in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science* 1993; 55: 115-8.
- Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. *Alternative Medicine Review* 2009; 14: 326-46.
- Peter HJ, Gerber H, Studer H, Peterson ME, Becker DV, Groscurth P. Autonomous growth and function of cultured thyroid follicles from cats with spontaneous hyperthyroidism. *Thyroid* 1991; 1: 331-8.
- Peterson ME, Johnson J, Andrews L. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *Proceedings of the American Colleges of Veterinary Internal Medicine* 1979: 108.
- Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, Becker DV. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983; 183: 103-10.
- Peterson ME. Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 809-26.
- Peterson ME, Melian C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the*

- American Veterinary Medical Association 2001; 218: 529-36.
- Peterson ME, Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2007; 37: 633-45, v.
- Sassnau R. Epidemiologische Untersuchung zur Prävalenz der feline Hyperthyreose in einem deutschen Großstadtbereich. *Tierärztliche Praxis* 2006; 6: 450-7.
- Scarlett JM, Moise NS, Rayl J. Feline Hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine* 1988; 6: 295-309.
- Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994; 24: 477-86.
- Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, Hamilton DL. Use of breath hydrogen measurement to evaluate orocecal transit time in cats before and after treatment for hyperthyroidism. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1993; 57: 89-94.
- Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 852-5.
- Shoveller AK, DiGennaro J, Lanman C, Spangler D. Trained vs untrained evaluator assessment of body condition score as a predictor of percent body fat in adult cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2014; 16: 957-65.
- Stephens MJ, Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. *Veterinary Record* 2014;175: 548.
- Talsness CE. Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: a flame-retardant additive in several consumer products. *Environmental Research* 2008; 108: 158-67.
- Taylor JA, Jacobs RM, Lumsden JH, Bonnett BN. Perspectives on the diagnosis of feline hyperthyroidism. *Canadian Veterinary Journal* 1989; 30: 477-81.
- Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Veterinary Record* 1992; 131: 257-64.
- Tobin MV, Fiske RA, Diggory RT, Morris AI, Gilmore IT. Orocaecal transit time in health and in thyroid disease. *Gut* 1989; 30: 26-9.
- Wakeling J, Melian C, F. A. Evidence for Differing Incidences of Feline Hyperthyroidism in London, UK and Spain. *Proceedings of the 15th ECVIM-CA Congress* 2005: 220.
- Wakeling J, Everard A, Brodbelt D, Elliott J, Syme H. Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *Journal of Small Animal Practice* 2009; 50: 406-14.

**Tabelle 1: Prävalenz und Inzidenz der Hyperthyreose in den verschiedenen Alterskategorien**

Population	Katzen
Prävalenz alle Katzen	12,3 % (CI 9,7-15,5) (n = 495)
Prävalenz > 10 Jahre	13,6 % (CI 10,7-17,1) (n = 435)
Prävalenz > 12 Jahre	16,4 % (CI 12,7-20,8) (n = 330)
Prävalenz > 14 Jahre	22,0 % (CI 16,7-28,4) (n = 191)
Inzidenz* alle Katzen	9,1 % (CI 6,8-12,0) (n = 495)

\*ausschließlich neu diagnostizierte hyperthyreote Katzen

**Tabelle 2: Prozentanteil von hyperthyreoten Katzen aus den verschiedenen Rassen, welche in die Studie aufgenommen wurden**

Rasse	Katzen (n)	Hyperthyreot (n)	Hyperthyreot (%)
EKH/ELH	404	57	14,1
Perser	26	1	3,8
Norwegische Waldkatze	14	0	0
Maine Coon	11	1	9,1
Siamesen	6	0	0
Britisch Kurzhaar	5	0	0
Burmesen	4	1	25
Karthäuser	4	0	0
Andere*	15	1	6,7
Keine Angabe	6	0	0

\* Andere = Abyssinier, Heilige Birma, Bengalkatze, Thai, Türkisch Van (n = 2), Brasilianisch Kurzhaar, Exotisch Kurzhaar, Russisch Blau, Somali (n = 1)

**Tabelle 3: Einteilung aller Katzen nach dem Body-Condition-Score (BCS) in verschiedene Kategorien und prozentuale Angabe hyperthyreoter Tiere in der jeweiligen Kategorie**

<b>Kategorie</b> <b>BCS</b>	<b>Anzahl</b> <b>aller Katzen</b> <b>(n = 495)</b>	<b>Anzahl</b> <b>hyperthyreoter Katzen</b> <b>(n = 61)</b>	<b>%-Anteil</b> <b>hyperthyreoter Katzen</b>
1–4	205	39	19,0 (CI 14,2–25,0)
5	60	6	10,0 (CI 4,3–20,5)
6–9	103	9	8,74 (CI 4,5–16,0)
unbekannt	127	7	5,5 (CI 2,5–11,1)

**Tabelle 4: Korrelationen zwischen Körpergewicht, Body-Condition-Score (BCS), Schilddrüsenpalpationsscore (SPS) und Gesamt-Thyroxin (T4) bei den nicht-hyperthyreoten Katzen**

Kendall Tau Korrelationskoeffizient $\tau$ (P-Wert)	Gewicht (kg)	BCS	SPS	T4 (ug/dl)
Gewicht (kg)		0,600 (> <b>0,01</b> )	-0,074 ( <b>0,033</b> )	0,002 (0,969) *
BCS	0,600 (> <b>0,001</b> )		-0,063 (0,094)	0,046 (0,235)
SPS	-0,074 ( <b>0,033</b> )	-0,063 (0,094)		0,106 ( <b>0,001</b> )
T4 (ug/dl)	0,002 (0,969) *	0,046 (0,235)	0,106 ( <b>0,001</b> )	

*Anmerkung:* P-Werte jeweils in Klammern angegeben; signifikante P-Werte sind fett gedruckt;

\* bei den metrischen Parametern T4 und Gewicht wurde der Pearsons Korrelationskoeffizient  $\rho$  berechnet

**Tabelle 5: Korrelationen zwischen Körpergewicht, Body-Condition-Score (BCS), Schilddrüsenpalpationsscore (SPS) und Gesamt-Thyroxin (T4) bei den neu diagnostizierten hyperthyreoten Katzen**

Kendall Tau Korrelationskoeffizient $\tau$ (P-Wert)	Gewicht (kg)	BCS	SPS	T4 (ug/dl)
Gewicht (kg)		0,721 (> <b>0,001</b> )	-0,123 (0,241)	0,182 (0,244) *
BCS	0,721 (> <b>0,001</b> )		-0,042 (0,692)	0,103 (0,35)
SPS	-0,123 (0,241)	-0,042 (0,692)		-0,022 (0,824)
T4 (ug/dl)	0,182 (0,244) *	0,103 (0,35)	-0,022 (0,824)	

*Anmerkung:* P-Werte jeweils in Klammern angegeben; signifikante P-Werte sind fett gedruckt;

\* bei den metrischen Parametern T4 und Gewicht wurde der Pearsons Korrelationskoeffizient  $\rho$  berechnet



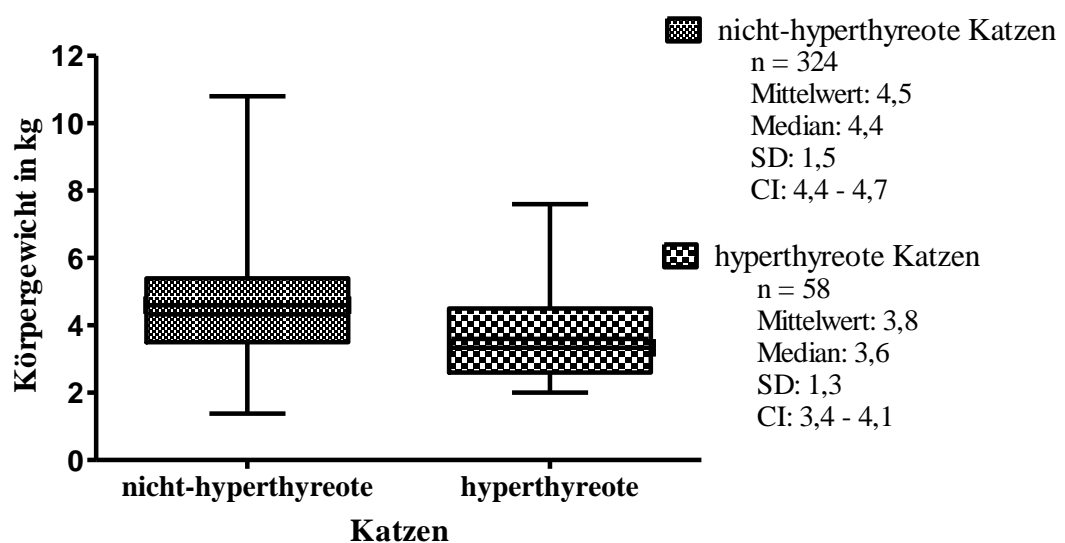
**Tabelle 6: Übersicht der Schilddrüsenpalpationsscores (SPS) aller Katzen und Angabe des Medians der nicht-hyperthyreoten und hyperthyreoten Katzen**

<b>SPS</b>	<b>Anzahl nicht-hyperthyreoter Katzen (n = 481)</b>	<b>Anzahl hyperthyreoter Katzen (n = 60)</b>
0	398	21
1	37	15
2	20	13
3	18	7
4	6	3
5	2	1
6	-	-
Median	0,0	1,0

**Abbildung 1: Palpation entlang der Trachea mit Zeigefinger und Daumen. Die vergrößerte Schilddrüse kann deutlich gefühlt werden (KÖHLER et al., 2016).**



**Abbildung 2: Boxplots zur Darstellung des Gewichtes der hyperthyreoten und nicht-hyperthyreoten Katzen**



## V. DISKUSSION

In der vorliegenden, publizierten Studie wurde gezeigt, dass Hyperthyreose eine häufige Erkrankung bei älteren Katzen ist. Als Einschlusskriterium diente die Altersgrenze ab acht Jahren. Erkrankte Tiere hatten ein medianes Alter von 15 Jahren. Damit waren die hyperthyreoten Katzen im Durchschnitt drei Jahre älter als die nicht-hyperthyreoten Probanden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den bisher publizierten Studien. Bei PETERSON und Mitarbeitern (1983) betrug das mittlere Alter beispielsweise 12,8 Jahre, bei VENZIN und VANNINI (1990) 13,7 Jahre und bei STEPHENS und Mitarbeitern (2014) 15,4 Jahre. (PETERSON et al., 1983; VENZIN & VANNINI, 1990; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995; KRAFT & BÜCHLER, 1999; SASSNAU, 2006; HUDERT, 2008). Es scheint, dass eine gewisse Altersdynamik vorliegen könnte und Katzen heutzutage etwas später erkranken als vor 20 – 30 Jahren.

Die adenomatöse Hyperplasie ist eine neoplastische Erkrankung und tritt naturgemäß häufiger bei älteren Patienten auf. Zudem entstehen genetische Mutationen in den Schilddrüsenzellen erst nach chronischem, also jahrelangem Kontakt, zu verschiedenen strumigenen Substanzen. Betrachtet man die Prävalenz in verschiedenen Alterskategorien ist ebenfalls ein ansteigender Trend mit zunehmendem Alter erkennbar. Lag die Prävalenz der acht Jahre oder älteren Katzen aus der Studienpopulation bei 12,3 % (CI: 9,7–15,5) stieg sie bei den 12 Jahre oder älteren Katzen auf 16,4 % (CI: 12,7–20,8) an (KÖHLER et al., 2016).

Zwei Studien (EDINBORO et al., 2004c; OLCZAK et al., 2005) beschreiben ein höheres Risiko für weibliche Tiere, an Schilddrüsenüberfunktion zu erkranken. In einer anderen Studie (SASSNAU, 2006) wird von einem höheren Risiko für männliche Tiere ausgegangen. Die restlichen Autoren dokumentieren keine direkte Geschlechtsprädisposition (PETERSON et al., 1983; SCARLETT et al., 1988; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995; KASS et al., 1999). In vorliegender Studie waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger weibliche Tiere betroffen (OR 1,9 (95 % CI: 1,1–3,4) und RR 1,8 (95 % CI: 1,1–2,9)). Insgesamt umfasste die Studienpopulation 46,2 % weibliche Tiere (229/495) und 53,7 % männliche Tiere (266/495). Möglicherweise spielen hier genetische Faktoren eine Rolle, da bei endokrinen Störungen häufiger eine

Geschlechtsprädisposition vorliegt. So konnte bereits festgestellt werden, dass männliche Katzen z. B. häufiger an Diabetes mellitus erkranken (PANCIERA et al., 1990; CRENSHAW & PETERSON, 1996).

Die aktuellen Untersuchungen ergaben, dass signifikant mehr Europäisch Kurzhaar- und Europäisch Langhaar-Katzen (57/404; 14,1 %) im Vergleich zu reinrassigen Tieren (4/85; 4,7 %) betroffen waren. Dies ist im Einklang mit den bisherigen, dokumentierten Ergebnissen (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; EDINBORO et al., 2004c; OLCZAK et al., 2005). Allerdings sind Rassekatzen, wie auch schon in der Vergangenheit vermutet, nicht vor der Erkrankung geschützt. Auch hier könnten wieder genetische Faktoren eine Rolle spielen. So wurde bereits festgestellt, dass Burmesen häufiger an Diabetes mellitus erkranken als andere Rassen oder Mischlingskatzen (RAND et al., 1997). Möglicherweise kommt auch der Fütterung eine Bedeutung zu, da es denkbar ist, dass Rassekatzen ausgewogener ernährt werden oder teurere Futtermittelprodukte erhalten, die gleichmäßigere Jodkonzentrationen enthalten. Unklar ist derzeit, ob Europäisch Kurzhaar- oder Langhaar-Katzen länger als Rassekatzen leben und darum häufiger an Hyperthyreose erkranken. Untersuchungen hierzu sind ausstehend. In Staubproben aus Haushalten von hyperthyreoten Tiere wurde, verglichen mit denen von euthyreoten Katzen, ein signifikant höherer Gehalt an PBDE gefunden. Diese erhöhte Belastung durch PBDE zeigte sich auch in einer signifikanten Korrelation mit den gemessenen T4-Konzentrationen (MENSCHING et al., 2012). Der Verdacht, dass langhaarige Katzen insgesamt (Europäisch Langhaar-Katzen und Rassekatzen mit langem Fell) aufgrund vermehrter Fellpflege und konsekutiv vermehrter Aufnahme von PBDEs häufiger an Hyperthyreose erkrankt sein könnten, konnte in der vorliegenden Studie nicht belegt werden.

Hyperthyreote Tiere hatten ein geringeres Körpergewicht als nicht-hyperthyreote Katzen; allerdings ergab sich kein Unterschied beim BCS. Es muss bedacht werden, dass das Körpergewicht allein nicht zwingend die Gesamtkonstitution einer Katze beschreibt, da manche Tiere und speziell Rassekatzen aufgrund ihrer größeren Statur mehr wiegen. Deswegen ist der BCS als bessere Kenngröße zur Erfassung der Körperkonstitution anzusehen (SHOVELLER et al., 2014). Es wäre zu erwarten gewesen, dass hyperthyreote Katzen aufgrund ihrer katabolen

Erkrankung einen niedrigeren BCS zeigen. Möglich ist, dass die Mehrzahl der erkrankten Tiere zu einem frühen Krankheitszeitpunkt der Hyperthyreose vorgestellt worden ist, bevor ein deutlicher Gewichtsverlust offensichtlich wurde.

Insgesamt hatten die hyperthyreoten Katzen einen höheren Schilddrüsenpalpationsscore, wobei jedoch viele der erkrankten Tiere eine geschätzte Länge der Schilddrüse von  $< 5\text{-}8\text{ mm}$  (entspricht Score 3) aufwiesen. Falls die Palpation nicht sehr gründlich durchgeführt wird, besteht die Gefahr, dass ein kleiner Knoten unerkannt bleibt. Insgesamt hatten nur 3,5 % der nicht-hyperthyreoten Katzen einen  $\text{SPS} \geq 3$ . Letztendlich ist ein hoher SPS ein wichtiges, hinweisendes Symptom bei Hyperthyreose; die Diagnosestellung darf aber nicht allein auf der Palpation der Schilddrüse basieren (PAEPE et al., 2008; BORETTI et al., 2009).

SPS und gemessener T4-Wert korrelierten positiv miteinander in der Gruppe der nicht-hyperthyreoten Tiere. Der Korrelationskoeffizient war jedoch niedrig. Daher ist davon auszugehen, dass auch bei einem euthyreoten Zustand eine Vergrößerung der Schilddrüse für eine vermehrte Funktion spricht. In der Gruppe der hyperthyreoten Tiere konnte keine Korrelation festgestellt werden. Dies kann dadurch bedingt sein, dass die Vorstellung der erkrankten Tiere zu einem frühen Krankheitsstadium stattgefunden hat, in welchem der Palpationsbefund noch geringfügig ausgeprägt war.

Die in der aktuellen Studie ermittelte Prävalenz der felines Hyperthyreose in einer Klinikpopulation in Süddeutschland lag bei 12,3 % und befand sich damit im oberen Bereich der bisher dokumentierten Daten. Aus Deutschland berichtete bisher nur eine Untersuchung über Prävalenz. So wurde im Jahr 2005 bei 11,4 % der Katzen in einer Berliner Praxis eine Hyperthyreose festgestellt. International wurden 2001 in England eine Prävalenz von 11,9 % und 2002 in Japan eine Prävalenz von 8,9 % (MIYAMOTO et al., 2002; SASSNAU, 2006; WAKELING et al., 2011) dokumentiert. Allerdings ist der direkte Vergleich der epidemiologischen Studienergebnisse schwierig, da individuelle Ein- und Ausschlusskriterien angewendet wurden (Tabelle 1). DE WET und Mitarbeiter (2009) untersuchten die endemische Prävalenz der Hyperthyreose in Hongkong

und schlossen importierte, nicht in Hongkong geborene Katzen sowie Tiere unter Therapie mit potentiell T4-beeinflussenden Medikamenten aus der Studienpopulation aus (DE WET et al., 2009). In der vorliegenden Studie bestanden wenige Ausschlusskriterien. Voraussetzungen waren, dass eine Blutprobenentnahme aus studienunabhängigem Grund indiziert war und die Katzen mindestens acht Jahre oder älter waren. Durch diese Vorgehensweise sollte die wahre Krankheitsprävalenz mit einem geringstmöglichen Bias ermittelt werden. Konsequenterweise wurden auch hyperthyreote Katzen, welche zur Therapiekontrolle vorgestellt wurden, zur Bestimmung der Prävalenz einmalig mitgezählt. EDINBORO und Mitarbeiter (2004) und SASSNAU und Mitarbeiter (2006) verfahren ebenso (EDINBORO et al., 2004c; SASSNAU, 2006). Insgesamt gliedert sich die hohe Prävalenz in die in den letzten Jahren publizierten Daten ein und spiegelt die stetig zunehmende Krankheitsinzidenz wider. Sowohl DE WET und Mitarbeiter (2009) in Hongkong als auch HORSPOOL und Mitarbeiter (2014) in Portugal gaben zu bedenken, dass die Hyperthyreose in manchen Regionen noch übersehen und nicht diagnostiziert wird (DE WET et al., 2009; HORSPOOL & DIAS NEVES, 2014). Dies könne einerseits daran liegen, dass noch nicht alle betroffenen Tiere eindeutige Symptome zeigen oder andererseits die vorliegenden Symptome durch andere Erkrankungen überlagert werden oder dem physiologischen Alterungsprozess der Tiere zugerechnet werden. Dies erkläre die in manchen Ländern veröffentlichten niedrigeren Prävalenzen.

Zudem differieren die Anzahl der Studienprobanden und die Studiengröße. Dies ist wiederum abhängig von der Art und Weise der Probenerhebung und Datenerfassung. In einer aktuellen Studie von 2014 aus England (STEPHENS et al., 2014) wurde die Befunderhebung beispielsweise durch Abfragung der nationalen Datenbank durchgeführt. Infolgedessen lag ein extrem großer Teilnehmerpool (25262 Tiere, davon 2187 hyperthyreot) vor. Die Klassifikation in hyperthyreot und nicht-hyperthyreot erfolgte aufgrund von Angaben der Datenbank hinsichtlich Diagnose, Medikation oder Operation. Falls diese Angaben fehlten, entgingen hyperthyreote Katzen dem Suchraster. Zudem wurde die Diagnose Hyperthyreose nicht in allen Fällen mit einem erhöhten T4-Wert bestätigt. Dies wurde durch die Autoren selbst als Limitation eingestanden und führte zur Formulierung der „geschätzten“ Prävalenz von 8,7 %. Im Gegensatz

hierzu wurde in einer anderen Studie bei 305 aus Hongkong stammenden Katzen das Blut hinsichtlich der Schilddrüsenhormone untersucht (DE WET et al., 2009) und somit die Diagnose verifiziert. Der Vergleich beider Studien verdeutlicht die Schwierigkeit hinsichtlich allgemeingültiger Aussagen bei unterschiedlichen Studienprotokollen. In der vorliegenden Studie konnte von fast jeder zweiten, an der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellten Katze, eine Blutprobe hinsichtlich des T4-Wertes untersucht werden. Dies führte zu einer hohen Repräsentativität (425/919, 46,6 %) in der betrachteten Studienpopulation, das Problem der bedingten Vergleichbarkeit von Studien ist damit jedoch nicht gelöst.

Auch beim Vergleich mit der retrospektiven Prävalenz von 16,3 % fällt eine Differenz zu den prospektiv erfassten Daten auf. Die retrospektive Auswertung überschätzt sicherlich das Vorkommen der Hyperthyreose, da nur klinisch verdächtige Tiere beprobt wurden. Von den insgesamt 814 Katzen, welche über acht Jahre alt waren und an der Medizinischen Kleintierklinik im vorangegangenen Jahr vorgestellt wurden, wurde nur bei 123 Katzen weitere Diagnostik hinsichtlich einer Schilddrüsenüberfunktion durchgeführt. Die Repräsentativität betrug somit nur 15,1 % (123/814). Dies ist eine deutliche Vorselektion im Patientenpool und verdeutlicht die Wichtigkeit eines prospektiven Studiendesigns bei einer Prävalenzuntersuchung.

Die Diagnose Schilddrüsenüberfunktion wurde in beiden vorliegenden Studien aufgrund der klinischen Symptomatik und einem erhöhten T4-Wert gestellt. Obwohl die Hyperthyreose in vielen Fällen relativ einfach zu diagnostizieren ist, kann dies bei Tieren mit einer beginnenden milden Form oder einer begleitenden nichtthyroidalen Erkrankung eine Herausforderung darstellen. In der vorliegenden Arbeit war die Messung des Schilddrüsenhormons T4 zur Diagnosestellung in den meisten Fällen ausreichend. In fünf für eine Schilddrüsenüberfunktion hochverdächtigen Fällen mussten jedoch weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden, um die Diagnose zu stellen. Hier wurden zunächst andere in Frage kommende Erkrankungen ausgeschlossen. Befand sich der T4-Wert in der oberen Hälfte des Referenzbereiches, wurde das freie Thyroxin mittels Equilibriumsdialyse gemessen. War dieses erhöht, wurden die Katzen als hyperthyreot klassifiziert. Idealerweise sollte in solchen Problemfällen die Schilddrüsenszintigraphie als Goldstandard zur Diagnosestellung durchgeführt werden (DANIEL et al., 2002), da fT4-Werte in ca. 10 % aufgrund von

nichtthyroidalen Erkrankungen falsch-positiv ausfallen können (MOONEY et al., 1996; PETERSON et al., 2001; WAKELING et al., 2008; PETERSON, 2013).

Bei 12 anderen Katzen wurde unerwartet ein erhöhter T4-Wert gemessen. Bei drei Katzen konnte eine Hyperthyreose später definitiv bestätigt werden. Bei den verbleibenden neun Tieren war aus verschiedenen Gründen kein Follow-up möglich, und die Hyperthyreose konnte weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Da die Diagnose zumindest bei 3/12 der Katzen bestätigt werden konnte, wurde bei den verbleibenden neun Katzen auch von einer richtig-positiven Hormonmessung ausgegangen. Die hohe Spezifität eines erhöhten T4-Wertes ist gut dokumentiert (PETERSON, 2013; PETERSON et al., 2015). Es ist möglich, dass das Krankheitsbild bei diesen Krankheitsfällen erst seit kurzem bestand und/oder die klinischen Symptome noch sehr mild ausgeprägt waren und dadurch nicht von den Besitzern erkannt wurden (BROUSSARD et al., 1995; PETERSON et al., 2001; PETERSON, 2006). In vorliegenden Studien wurden daher alle Katzen mit einem erhöhten T4-Wert als hyperthyreot gewertet. Ohne die neun Fälle, in denen kein Follow-Up möglich war, würde die Hyperthyreose-Prävalenz bei Katzen ab einem Alter von acht Jahren 10,7 % (CI: 8,2–13,8) betragen.

Hyperthyreose ist bei Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik eine häufige Krankheit bei Katzen über acht Jahren und konnte in 20,1 % der Fälle bestätigt werden, in denen die Erkrankung differenzialdiagnostisch berücksichtigt wurde. Nach Kenntnisstand der Autoren wurde in der Literatur bisher noch nicht untersucht, wie häufig eine aufgrund der klinischen Symptomatik gestellte Verdachtsdiagnose einer Hyperthyreose nach erfolgter weiteren Aufarbeitung verifiziert werden konnte. Die häufigsten Symptome bei Hyperthyreose sind Gewichtsverlust trotz Polyphagie, gefolgt von Polyurie und Polydipsie und gastrointestinalen Problemen (Erbrechen und Durchfall). Polypnoe wird in ca. 25 % der betroffenen Katzen beobachtet (PETERSON et al., 1983; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995). In der vorliegenden Studie war Polypnoe das häufigste Symptom und wurde bei 20 % der Tiere festgestellt. Gastrointestinale Symptome und Polyurie/Polydipsie kamen seltener vor. Für die Erfassung der Symptome konnten jedoch nur 45 Tiere ausgewertet werden, da nur die neu mit Hyperthyreose diagnostizierten Katzen herangezogen wurden. Es ist möglich, dass sich durch eine frühere Diagnosestellung heutzutage eine Verlagerung der Krankheitssymptome ergibt oder regionale Unterschiede



bestehen. Bei den kardiologischen Symptomen konnte Tachykardie im Einklang mit der Literatur häufig festgestellt werden. Herzgeräusche und Hypertension wurden seltener festgestellt. Hier werden eine frühere Vorstellung erkrankter Katzen und verbesserte diagnostische Möglichkeiten vermutet, die zu einer frühen Diagnose führen, bevor sich Folgeschäden entwickeln können (KOBAYASHI et al., 1990).

Die ansteigende Prävalenz der felines Hyperthyreose fordert die Identifikation der Risikofaktoren. Allerdings ist eine große Stichprobengröße notwendig, um einen geringen Einfluss einzelner Faktoren auf die Krankheitsentstehung aufzudecken. Dies ist in der Tiermedizin selten möglich. Die üblicherweise zur Verfügung stehenden Stichprobengrößen können nur Faktoren mit großem Einfluss identifizieren. Da in vorliegender Studie von einer zu erwartenden Stichprobengröße von 100–150 Teilnehmern zur Auswertung extrinsischer Faktoren ausgegangen wurde, wurden maximal 13 statistische Variablen, welche aus anderen Studien bereits als Risikofaktoren identifiziert waren, durch die Fragebogen-Analyse hinsichtlich ihrer Bedeutung bezüglich der Krankheitsentstehung in der Studienpopulation näher untersucht.

In früheren Studien wurde mittels Umfragen herausgefunden, dass Katzen, welche Feuchtfutter fressen oder Futtermittelzusätze aufnehmen, ein höheres Risiko tragen, an Hyperthyreose zu erkranken (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; MARTIN et al., 2000; EDINBORO et al., 2004c; OLCZAK et al., 2005). Hier könnte dem Jodgehalt eine Rolle zugesprochen werden, da bekannt ist, dass der Jodgehalt besonders im Feuchtfutter erheblich differiert und das die schwankende Aufnahme dieses für die Schilddrüsenhormonproduktion wichtigen Schlüsselementes eine Rolle in der Ätiopathogenese der Hyperthyreose spielt (MUMMA et al., 1986; JOHNSON et al., 1992). In der vorliegenden Studie fütterten die meisten Besitzer sowohl Feucht-, als auch Trockenfutter. Es konnte kein Unterschied in der Erkrankungsrate festgestellt werden.

Eine protektive Wirkung von Trockenfutter wurde einmalig beschrieben (OLCZAK et al., 2005), da keine der Katzen jedoch ausschließlich mit Trockenfutter gefüttert wurde, konnte diese These in unserer Studie nicht näher geprüft werden.

Besitzer hyper- und nicht-hyperthyreoter Katzen konnten im Fragebogen mehrere Verpackungsmaterialien des Futters ankreuzen. Hierbei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankungsrate und der Verfütterung von Feuchtfutter aus Aluminiumdosen und -schalen herausgearbeitet. Dies ähnelt den Ergebnissen einer Studie, in der Feuchtfutter, welches in bestimmten Blechdosen abgefüllt wurde, ein höheres Risiko an Hyperthyreose zu erkranken, darstellte (EDINBORO et al., 2004c). Hierbei standen besonders die Verpackung des Futters, nämlich Dosen, welche ohne Dosenöffner nur durch vorhandene Lasche zu öffnen waren, sowie die verschiedenen Kunststoffauskleidungen und fettlösliche Verunreinigungen als hauptsächliche Risikofaktoren im Vordergrund. Auch die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, dass entweder Substanzen des Verpackungsmaterials, Inhaltsstoffe des Feuchtfutters oder die synergistische Zusammenwirkung derselben in der Genese der Schilddrüsenüberfunktion relevant sein könnten. Aluminiumdosen können als Korrosionsschutz Epoxidharze enthalten, möglicherweise auch Bisphenol A, einem bekannten Schilddrüsendisruptor (KANG & KONDO, 2002; BOAS et al., 2009).

In vorliegender Untersuchung konnte keine signifikante Verbindung zwischen verschiedenen Geschmacksrichtungen, wie zum Beispiel Fisch (als Eiweißquelle mit hohem Jodgehalt) und einer erhöhten Erkrankungsrate festgestellt werden, obwohl hyperthyreote Katzen öfters Fisch und Innereien und nicht-hyperthyreote Katzen öfters Futter aus einer Säugetierfleischquelle erhielten. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen von WAKELING und Mitarbeitern (2009) und MARTIN und Mitarbeitern (2000) (MARTIN et al., 2000; WAKELING et al., 2009a), aber bestätigt die Untersuchung von anderen Studien, welche ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Konsum von Fisch und Innereien und Hyperthyreose feststellen konnten (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999). Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass der Jodgehalt von Salzwasserfisch im Vergleich zu Süßwasserfisch ca. 5–10-fach höher sein kann, besonders in Nebenprodukten wie der Haut und den Eingeweiden, welche häufig für die Produktion von Tiernahrung verwendet werden (KARL & MÜNKER, 1999). Es müsste also bei Auswertungen genau differenziert werden, welche Fischart hauptsächlich verfüttert wurde. Dies ist aber naturgemäß in den meisten Fällen nicht möglich. Es muss angemerkt werden, dass die Stichprobengröße der aktuellen Studie möglicherweise nicht ausreichend gewesen war, um einen

geringen Einfluss als signifikant herauszuarbeiten.

Ektoparasitenprophylaxe konnte in dieser Studienpopulation nicht mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert werden. Behandelte Tiere wiesen sogar ein etwas niedrigeres Erkrankungsrisiko auf; allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. Auch die Ergebnisse neuerer Studien (MARTIN et al., 2000; DE WET et al., 2009) konnten keinen Zusammenhang feststellen, was aber im Gegensatz zu Erkenntnissen anderer Wissenschaftler steht (SCARLETT et al., 1988; KASS et al., 1999; OLCZAK et al., 2005). Die Behandlung gegen Endoparasiten hatte wie auch von WAKELING und Mitarbeitern (2009) berichtet, keine Auswirkung auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit (WAKELING et al., 2009a). Allerdings wurden in angesprochener Studie wie auch in vorliegender Studie beide Gruppen (hyperthyreote Katzen und Kontrolltiere) gleichermaßen regelmäßig entwurmt.

Regelmäßige Impfungen hatten ebenfalls keinen Einfluss auf die Krankheitsentwicklung. Dies wird durch die bereits publizierte Literatur bestätigt (KASS et al., 1999; DE WET et al., 2009).

Fast alle Studienteilnehmer (118/126; 93,7 %) nutzten eine Katzenttoilette, aber im Gegensatz zu anderen Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kontakt zu Katzenstreu und Schilddrüsenüberfunktion festgestellt werden (KASS et al., 1999; WAKELING et al., 2009a). Es muss jedoch wieder bedacht werden, dass beide Gruppen (hyperthyreote Katzen und Kontrolltiere) gleichermaßen Katzentoiletten nutzten und somit kein krankheitsprädisponierender Einfluss herausgearbeitet werden konnte.

KASS und Mitarbeiter (1999) berichteten von einem erhöhten Risiko an Hyperthyreose zu erkranken, wenn die Tiere in einem Raucherhaushalt lebten (KASS et al., 1999). In vorliegender Studie konnte jedoch keine Verbindung zwischen Tabakrauch und der Schilddrüsenüberfunktion gezeigt werden. Dies entspricht den Ergebnissen von MARTIN und Mitarbeitern (2000) (MARTIN et al., 2000).

Drei Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsrisiko und der Haltung (reine Wohnungskatze oder Freigänger) und fanden keinen Zusammenhang (KASS et al., 1999; MARTIN et al., 2000; DE WET et al., 2009). SCARLETT und Mitarbeiter (1988) hingegen berichteten von

einem 11-fach erhöhten Risiko für reine Wohnungskatzen, an Hyperthyreose zu erkranken. Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass im Jahr 1988 Wohnungskatzen aus dem Einzugsgebiet der Studie ein sichereres Leben führten als ihre draußen lebenden Artgenossen und somit häufiger das Lebensalter erreichten, in welchem die Schilddrüsenüberfunktion klinisch manifest wurde (SCARLETT et al., 1988). In der aktuellen Untersuchung konnte weder ein signifikanter Unterschied zwischen reiner Wohnungshaltung und Freigängern oder einem ländlichen und städtischen Umgebungsumfeld der Katzen (31/128 (24,2 %) lebten in einer ländlichen und 97/128 (75,8 %) in einer urbanen Gegend) ermittelt werden. Auch die Haltung als Einzeltier oder in einem Mehrkatzenhaushalt spielte keine Rolle.

Verschiedene Limitationen müssen bei den beiden vorliegenden Studien bedacht werden. Es wurden nur Katzen in die Studienpopulation eingeschlossen, welche innerhalb eines Jahres an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München und an der Tierärztlichen Fachklinik für Kleintiere in Haar vorgestellt wurden. Daher handelt es sich bei der berechneten Prävalenz um die einer vorselektierten Klinikpopulation, welche im Vergleich zur wahren „Feldprävalenz“ vermutlich höher liegt, da Besitzer in der Regel die Tiere erst im Krankheitsfall vorstellen und seltener für präventive Gesundheitskontrollen. Auf der anderen Seite könnte die Prävalenz auch unterschätzt worden sein, da möglicherweise auch Tiere eingeschlossen wurden, welche erst kurze Zeit und somit an einer milden Form der Hyperthyreose litten und deswegen aufgrund eines noch nicht erhöhten T4-Wertes und dem Fehlen von eindeutigen Symptomen nicht als erkrankt erkannt wurden. Zudem war bei neun Katzen mit erhöhtem T4-Wert, aber ohne klassische Symptome, kein Follow-up möglich. Ebenso könnten Katzen eingeschlossen worden sein, die unter begleitenden nichtthyroidalen Erkrankungen litten und deswegen aufgrund eines falsch-niedrigen T4-Wertes nicht als hyperthyreot erkannt wurden. Dieses Problem wurde bereits vielfach in der Literatur diskutiert (PETERSON & GAMBLE, 1990; THODAY & MOONEY, 1992; GUNN-MOORE, 2005). Allerdings wurde in der aktuellen Studie bei Fällen weitere Diagnostik betrieben, wenn der starke klinische Verdacht bestand und der T4-Wert im oberen Referenzbereich/in der Grauzone lag.

Auch bei der Auswertung der Fragebögen zur Erfassung extrinsischer Risikofaktoren müssen Einschränkungen bedacht werden. Die Fragen wurden auf Basis der aktuellen Studienergebnisse entwickelt und umfassten Risikofaktoren, die bereits mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht wurden. Hierbei erfolgte eine kritisch reflektierte Auswahl von potentiellen bereits identifizierten Risikofaktoren. Anspruch auf absolute Vollständigkeit hinsichtlich aller möglichen Hyperthyreose auslösender Faktoren kann demnach nicht gestellt werden. Die Anzahl der Fragen musste, nicht zuletzt aus Gründen der Praktikabilität des Fragebogens, dessen vertretbaren Umfangs und des Problems der statistischen Auswertung bei zu vielen Variablen bei einer geringen Stichprobengröße, begrenzt werden. Die Besitzer hyperthyreoter Katzen sollten die Fragen retrospektiv beantworten und die Bedingungen ihrer Katze zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiedergeben. Da in Einzelfällen die Diagnosestellung schon einige Monate bis wenige Jahre zurücklag, ist es möglich, dass die Erinnerung der Besitzer nicht mehr ganz dem wahren Sachverhalt entsprach. Angaben in Fragebögen sind immer subjektiv.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prävalenz der Hyperthyreose mit dem Alter der Katzenpopulation ansteigt. Ältere, weibliche Tiere sind hierbei häufiger betroffen und das Risiko ist für nicht reinrassige Tiere größer als für Rassekatzen, wobei letztere durchaus erkranken können. Es gibt keinen Unterschied in der Erkrankungsrate zwischen kurz- und langhaarigen Tieren. Hyperthyreote Katzen haben einen höheren Schilddrüsenpalpationsscore in der klinischen Untersuchung als nicht-hyperthyreote Tiere. Die Diagnosestellung ist meist unkompliziert und wird nach dem initialen Verdacht häufig bestätigt. In einigen wenigen Fällen waren zusätzliche diagnostische Schritte nötig, um die Diagnose Hyperthyreose zu bestätigen. Ein erhöhtes T4 kann jedoch auch ein Zufallsbefund sein und klinischen Symptomen vorausgehen. Die Analyse der Fragebögen ergab, dass Feuchtfutter speziell aus Aluminiumdosen das Risiko, eine Schilddrüsenüberfunktion zu entwickeln, erhöht. Der Kontakt zu anderen in der Literatur beschriebenen thyroidalen Disruptoren konnte nicht mit einem größeren Erkrankungsrisiko in Zusammenhang gebracht werden. Weitere Studien sind von besonderem Interesse, die mögliche strumigene Substanzen aus Aluminiumdosen und Feuchtfutter identifizieren.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die feline Hyperthyreose ist eine häufig vorkommende Endokrinopathie der älteren Katze. In der Literatur wurden Nährstoffmangel, Kontakt zu Schilddrüsenhormon-Disruptoren sowie fehlende Reinrassigkeit und höheres Alter als Risikofaktoren identifiziert; ein endgültiger Auslöser bleibt jedoch unbekannt und eine multifaktorielle Genese ist zu vermuten.

Die Ziele dieser prospektiven Studien waren a) die Berechnung der Klinikprävalenz in einer Katzenpopulation in Süddeutschland, b) die Feststellung, mit welcher Symptomatik betroffene Katzen vorgestellt werden und wie häufig die Diagnose nach dem ersten klinischen Verdacht bestätigt wurde, c) die Auswertung mutmaßlicher in- und extrinsischer Risikofaktoren anhand des Signalements der Katzen und eines Fragebogens zur Haltung sowie d) der Vergleich zwischen Parametern aus Signalement und klinischen Untersuchung zwischen hyperthyreoten und nicht-hyperthyreoten Katzen.

Bei 495 Katzen, welche acht Jahre und älter waren, wurde das Gesamt-Thyroxin (T4) im Serum mittels Enzymimmunoassay (EIA) gemessen. Die Prävalenz wurde mit einem 95 % Konfidenzintervall berechnet.

Abhängigkeiten zwischen Signalement und Hyperthyreose wurden durch den Students-T-Test, den Chi-Square-Test und Mann-Whitney U-Test analysiert. Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und BCS sowie dem SPS und dem T4-Wert wurde mit den Korrelationskoeffizienten nach Kendall Tau und Pearson untersucht. Die Symptome wurden deskriptiv ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 gesetzt. Ein logistisches Regressionsmodell wurde berechnet, um extrinsische Risikofaktoren zu ermitteln.

Bei 61 Katzen wurde eine Hyperthyreose diagnostiziert. Dies ergibt eine Prävalenz von 12,3 % (95 % CI: 9,7–15,5). Ältere ( $P < 0,001$ ) weibliche Katzen ( $P = 0,019$ ; Odds-Ratio 1,9) waren signifikant häufiger betroffen. Europäisch Kurzhaar- (EKH) und Europäisch Langhaar-Katzen (ELH) erkrankten häufiger als Rassekatzen ( $P = 0,016$ ), wobei die Felllänge keinen Einfluss hatte. Bei 164 Katzen wurde die Verdachtsdiagnose Hyperthyreose gestellt und in 20,1 % (33/164) der Fälle verifiziert. In 2,4 % (12/495) der Fälle war das erhöhte T4 ein Zufallsbefund. Hyperthyreote Katzen hatten ein niedrigeres Körpergewicht und

einen höheren SPS. Es bestand aber kein Zusammenhang zwischen Schilddrüsengröße und Höhe des T4-Werts. Hyperthyreote Katzen wurden häufiger mit Nassfutter aus Aluminiumschalen ( $P < 0,013$ ) gefüttert als nicht-hyperthyreote Katzen. Die meisten hyperthyreoten Katzen zeigten Polypnoe und waren in der klinischen Untersuchung tachykard.

Die Ergebnisse dieser Studien führen zu der Schlussfolgerung, dass im Einklang mit der Literatur, ältere, weibliche, nicht reinrassige Katzen prädisponiert für die Entwicklung einer Hyperthyreose sind. Die Diagnose wird häufig nach dem ersten klinischen Verdacht gestellt. Rückstände aus Aluminiumschalen und/oder Inhaltsstoffe des Nassfutters selbst scheinen eine Rolle in der Ätiopathogenese zu spielen. Weitere Studien, die diese Komponenten weiterführend untersuchen, sind von besonderem Interesse.

## VII. SUMMARY

Feline hyperthyroidism is a common endocrine disorder in older cats. Previous studies have identified nutritional deficiencies, thyroid-disrupting compounds as well as being non-purebred and increasing age as risk factors but the final trigger remains unknown and a multifactorial etiopathogenesis is suspected.

The purpose of this prospective study was a) to determine the hospital prevalence of hyperthyroidism in a client-owned cat population in Southern Germany, b) to exploit the most frequently shown clinical symptoms and how frequently hyperthyroidism was diagnosed after the initial clinical suspicion, c) to determine putative intrinsic and extrinsic risk factors from the cats' signalment and a questionnaire analysis concerning the environment, respectively and d) to compare signalment and physical examination findings between hyperthyroid and non-hyperthyroid cats.

Total thyroxine (T4) was measured via enzymimmunoassay (EIA) in sera of 495 cats aged eight years and older. Prevalence was calculated with a 95 % confidence interval.

Association between signalment and hyperthyroidism was analysed by Student's unpaired-t-test,  $\chi^2$ -test and Mann-Whitney U-test. Correlation between body weight with BCS and TPS with T4-value were analysed by Kendall Tau's and Pearson's correlation coefficients. Clinical signs were evaluated descriptively. Level of significance was set at 0.05. Multivariate logistic regression model was used to determine extrinsic risk factors.

Sixty-one cats were diagnosed with hyperthyroidism leading to a prevalence of 12.3% (95% CI: 9.7–15.5). Older ( $P < 0.001$ ) and female cats ( $P = 0.019$ ; odds ratio 1.9) were significantly more often affected. Domestic shorthair (DSH) and domestic longhair (DLH) cats were more likely to be diagnosed with hyperthyroidism than purebred cats ( $P = 0.016$ ), but the length of hair coat did not have any influence. In 164 cats hyperthyroidism was considered a differential diagnosis and was verified in 20.1% (33/164). In 2.4% (12/495) cases the elevated T4 was an incidental finding. Hyperthyroid cats had lower body weight and higher TPS. There was no association between TPS and T4-value. Hyperthyroid cats were more likely to be fed with moist cat food from aluminum tins



( $P < 0.013$ ) compared to non-hyperthyroid cats. Most of hyperthyroid cats showed polypnea and during the clinical examination tachycardia.

The results of this study lead to the conclusion that older, female non-purebred cats are predisposed to hyperthyroidism. This is in accordance with previous studies. Hyperthyroidism is frequently diagnosed after the initial clinical suspicion. Components of the aluminum tins or the moist food itself or both may play a role in the etiopathogenesis. Further studies analyzing those components are of particular interest.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Adams WH, Daniel GB, Legendre AM. Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1997; 61: 53-6.

Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 561-6.

Arimura A, Schally AV. Increase in basal and thyrotropin-releasing hormone (TRH)-stimulated secretion of thyrotropin (TSH) by passive immunization with antiserum to somatostatin in rats. *Endocrinology* 1976; 98: 1069-72.

Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 711-8.

Bell KM, Rutherford SM, Hendriks WH. The isoflavone content of commercially-available feline diets in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 2006; 54: 103-8.

Bloom M, Spliethoff H, Vena J, Shaver S, Addink R, Eadon G. Environmental exposure to PBDEs and thyroid function among New York anglers. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2008; 25: 386-92.

Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2009; 16: 385-91.

Böck P, Liebich H. Schilddrüse (Glandula thyreoidea). In: *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere*. Böck P, Liebich H, Budras K, eds. Stuttgart: Schattauer 2003: 175-8.

Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Gerber B, Laluha P, Baumgartner C, Lutz H, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T(4) status in suspected hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2009; 11: 286-92.

Boyer CI, Jr., Andrews EJ, de Lahunta A, Bache CA, Gutenman WH, Lisk DJ. Accumulation of mercury and selenium in tissues of kittens fed commercial cat food. *Cornell Veterinarian* 1978; 68: 365-74.

Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 302-5.

Brown RS, Keating P, Livingston PG, Bullock L. Thyroid growth immunoglobulins in feline hyperthyroidism. *Thyroid* 1992; 2: 125-30.

Brown RS. Immunoglobulins affecting thyroid growth: a continuing controversy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 1506-8.

Bucknell DG. Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Australian Veterinary Journal* 2000; 78: 462-5.

Chang SC, Thibodeaux JR, Eastvold ML, Ehresman DJ, Bjork JA, Froehlich JW, Lau C, Singh RJ, Wallace KB, Butenhoff JL. Thyroid hormone status and pituitary function in adult rats given oral doses of perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Toxicology* 2008; 243: 330-9.

Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118: 1444-9.

Chiu SH, Huskey SW. Species differences in N-glucuronidation. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 1998; 26: 838-47.

Cook AK, Suchodolski JS, Steiner JM, Robertson JE. The prevalence of hypocobalaminaemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice* 2011; 52: 101-6.

Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A, Mutti A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis* 2008; 79: 172-83.

Cotter SM. Uncommon disorders in the cat. *Proceedings of the 46th Annual Meeting of the American Animal Hospital Association* 1979: 115-7.

Court MH, Freeman LM. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. *American Journal of Veterinary Research* 2002; 63: 181-5.

Crenshaw KL, Peterson ME. Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1996; 209: 943-9.

Dallaire R, Dewailly E, Pereg D, Dery S, Ayotte P. Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117: 1380-6.

Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams W. Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxin concentration in normal and hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2002; 43: 374-82.

De Carlo VJ. Studies on brominated chemicals in the environment. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1979; 320: 678-81.

De Souza dos Santos MC, Goncalves CF, Vaisman M, Ferreira AC, de Carvalho DP. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49: 2495-502.

De Wet CS, Mooney CT, Thompson PN, Schoeman JP. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2009; 11: 315-21.

Delange F, Camus M, Ermans AM. Circulating thyroid hormones in endemic goiter. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1972; 34: 891-5.

Delemer B, Dib K, Patey M, Jacquemin C, Correze C. Modification of the amounts of G proteins and of the activity of adenylyl cyclase in human benign thyroid tumours. *Journal of Endocrinology* 1992; 132: 477-85.

Derwahl M. Mutations in the thyrotropin receptor gene in the pathogenesis of toxic thyroid adenomas, toxic goiter nodules and autosomal dominant hyperthyroidism. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 1999; 93 Supplemente 1: 25-8.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews* 2009; 30: 293-342.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochemical Pharmacology* 1997; 54: 1087-96.

Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110 Supplemente 3: 349-53.

Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 5180-8.

Dye JA, Venier M, Zhu L, Ward CR, Hites RA, Birnbaum LS. Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans? *Environmental Science & Technology* 2007; 41: 6350-6.

Dzanis DA. The Association of American Feed Control Officials Dog and Cat Food Nutrient Profiles: substantiation of nutritional adequacy of complete and balanced pet foods in the United States. *Journal of Nutrition* 1994; 124: 2535S-9S.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Glickman LT. Review of iodine recommendations for commercial cat foods and potential impacts of proposed changes. *Thyroid* 2004a; 14: 722.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Glickman LT. Environmental risk factors for feline hyperthyroidism: Pet cats as potential sentinels for public health. *Thyroid* 2004b; 14: 759.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2004c; 224: 879-86.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Glickman LT. Feline hyperthyroidism: potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2010; 12: 672-9.

Ettinger S, Feldmann E, Mooney CT. Feline hyperthyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the dog and the cat*, 7<sup>th</sup> edn. Ettinger S, Feldmann E, Mooney CT, eds. Philadelphia: Saunders 2010: 1410-39.

Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1337-83.

Feldkamp J, Pascher E, Perniok A, Scherbaum WA. Fas-Mediated apoptosis is inhibited by TSH and iodine in moderate concentrations in primary human thyrocytes in vitro. *Hormone and Metabolic Research* 1999; 31: 355-8.

Feldman EC, Nelson RW. Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction 3<sup>rd</sup> edn. Feldman EC, Nelson RW, eds. Philadelphia: Saunders 2004: 152-218.

Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. Clinical Chemistry 1996; 42: 135-9.

Foster DJ, Thoday KL, Arthur JR, Nicol F, Beatty JA, Svendsen CK, Labuc R, McConnell M, Sharp M, Thomas JB, Beckett GJ. Selenium status of cats in four regions of the world and comparison with reported incidence of hyperthyroidism in cats in those regions. American Journal of Veterinary Research 2001; 62: 934-7.

Furr AK, Bache CA, Gutenmann WH, Pakkala IS, Lisk DJ. Element and chlorinated hydrocarbon content of commercial pet foods. Cornell Veterinarian 1976; 66: 513-27.

Gerber H, Peter H, Ferguson DC, Peterson ME. Etiopathology of feline toxic nodular goiter. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 1994; 24: 541-65.

Graves TK, Peterson ME. Diagnostic tests for feline hyperthyroidism. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 1994; 24: 567-76.

Greco D, Stabenfeldt GH. The Thyroid Gland. In: Textbook of Veterinary Physiology. Cunningham JG, ed. Philadelphia: Saunders 2002: 342-8.

Greer MA, Grimm Y, Studer H. Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. Endocrinology 1968; 83: 1193-8.

Gunn-Moore D. Feline endocrinopathies. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2005; 35: 171-210.

Guo W, Park JS, Wang Y, Gardner S, Baek C, Petreas M, Hooper K. High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: house dust a primary source? *Environmental Toxicology and Chemistry* 2012; 31: 301-6.

Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. Guyton A, Hall J, eds. Philadelphia: Saunders 2006: 931-43.

Hale RC, Alaee M, Manchester-Neesvig JB, Stapleton HM, Ikonomidou MG. Polybrominated diphenyl ether flame retardants in the North American environment. *Environment International* 2003; 29: 771-9.

Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology* 2001; 75: 200-8.

Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002; 177: 227-43.

Hammer KB, Holt DE, Ward CR. Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research* 2000; 61: 874-9.

Hibbert A, Gruffydd-Jones T, Barrett EL, Day MJ, Harvey AM. Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2009; 11: 116-24.

Hoenig M, Goldschmidt MH, Ferguson DC, Koch K, Eymontt MJ. Toxic nodular goitre in the cat. *Journal of Small Animal Practice* 1982; 23: 1-12.

Holzworth J, Theran P, Carpenter JL, Harpster NK, Todoroff RJ.



Hyperthyroidism in the cat: ten cases. Journal of the American Veterinary Medical Association 1980; 176: 345-53.

Horney BS, MacKenzie AL, Burton SA, Olexson DW, Mitton KL, Coty WA, Rinne SG. Evaluation of an automated, homogeneous enzyme immunoassay for serum thyroxine measurement in dog and cat serum. Veterinary Clinical Pathology 1999; 28: 20-8.

Horspool LJI, Dias Neves R. Prevalence of hyperthyroidism in portuguese cats. 24th Annual Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine- Companion Animals (ECVIM-CA) 2014: 475.

Hudert T. Sonographische, echokardiographische und labordiagnostische Parameter bei gesunden euthyreoten Katzen und hyperthyreoten Katzen sowie bei Katzen mit nichtthyroidalen Krankheiten. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität 2008: 54-5.

Ikeda T, Nishikawa A, Imazawa T, Kimura S, Hirose M. Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. Carcinogenesis 2000; 21: 707-13.

Johnson LA, Ford HC, Tarttelin MF, Feek CM. Iodine content of commercially-prepared cat foods. New Zealand Veterinary Journal 1992; 40: 18-20.

Kang JH, Kondo F. Determination of bisphenol A in canned pet foods. Research in Veterinary Science 2002; 73: 177-82.

Karl H, Munker W. Iod in marinen Lebensmitteln. Ernährungs-Umschau 1999; 46: 288-91.

Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. Journal of Veterinary Internal Medicine 1999; 13: 323-9.

Kay T, Kimura M, Nishig K, Itokawa Y. Soyabean, goitre, and prevention. *Journal of Tropical Pediatrics* 1988; 34: 110-3.

Kennedy RL, Thoday KL. Autoantibodies in feline hyperthyroidism. *Research in Veterinary Science* 1988; 45: 300-6.

Kimura S, Suwa J, Ito M, Sato H. Development of malignant goiter by defatted soybean with iodine-free diet in rats. *Gann* 1976; 67: 763-5.

Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 293: 554-9.

Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Lesser M, Nichols CE. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4: 58-62.

Köhler I, Ballhausen BD, Stockhaus C, Hartmann K, Wehner A. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany. *Tierärztliche Praxis* 2016; 44.

Kohn LD, Shimura H, Shimura Y, Hidaka A, Giuliani C, Napolitano G, Ohmori M, Laglia G, Saji M. The thyrotropin receptor. *Vitamins and Hormones* 1995; 50: 287-384.

Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2001; 58: 1301-22.

Kraft W. Geriatrics in canine and feline internal medicine. *European Journal of Medical Research* 1998; 3: 31-41.

Kraft W, Büchler F. Hyperthyreose: Krankheitsinzidenz bei der Katze. *Tierärztliche Praxis* 1999; 27: 386-8.

Kraft W, Dürr U. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 7 edn. Kraft W, Dürr U, eds. Stuttgart: Schattauer 2014: 365-79.

Kupryianchyk D, Hovander L, Jones B, Lindquist NG, Eriksson S, Bergman A. Hyperthyroidism, a new disease in cats-Is it caused by exposure to environmental organic pollutants? *Organohalogen Compounds* 2009; 71: 2720-5.

Kyle AH, Tarttelin MF, Cooke RR, Ford HC. Serum free thyroxine levels in cats maintained on diets relatively high or low in iodine. *New Zealand Veterinary Journal* 1994; 42: 101-3.

La Flamme DP. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Practice* 1997; 25: 13-8.

Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Jorgensen T, Ovesen L. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 2000; 10: 951-63.

Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 457-69.

Law RJ, Allchin CR, de Boer J, Covaci A, Herzke D, Lepom P, Morris S, Tronczynski J, de Wit CA. Levels and trends of brominated flame retardants in the European environment. *Chemosphere* 2006; 64: 187-208.

Leav I, Schiller AL, Rijnberk A, Legg MA, der Kinderen PJ. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *American Journal of Pathology* 1976; 83: 61-122.

Martin KM, Rossing MA, Ryland LM, DiGiacomo RF, Freitag WA. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000; 217: 853-6.

Meeker JD, Johnson PI, Camann D, Hauser R. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) concentrations in house dust are related to hormone levels in men. *Science of the Total Environment* 2009; 407: 3425-9.

Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119: 1396-402.

Melendez LM, Yamka RM, Forrester SD, Burris PA. Titration of dietary iodine for reducing serum thyroxine concentrations in newly diagnosed hyperthyroid cats. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine* 2011a: 683.

Melendez LM, Yamka RM, Burris PA. Titration of dietary iodine for maintaining normal serum thyroxine concentrations in hyperthyroid cats. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine* 2011b: 683.

Mensching DA, Slater M, Scott JW, Ferguson DC, Beasley VR. The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)? *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 2012; 75: 201-12.

Merryman JJ, Buckles EL, Bowers G, Neilsen NR. Overexpression of c-Ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases. *Veterinary Pathology* 1999; 36: 117-24.

Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006; 228: 559-63.

Miyamoto T, Miyata I, Kurobane K, Kamijima Y, Tani H, Sasai K, al. e. Prevalence of Feline Hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. *Journal*

of the Japan Veterinary Medical Association 2002; 55: 289-92.

Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1996; 208: 2004-8.

Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 5185-90.

Morrow LD, Adams VJ, Elliott J, Syme HM. Hypertension in hyperthyroid cats: Prevalence, incidence and predictors of its development. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23: 699.

Mosimann W, Kohler T. *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Mosimann W, Kohler T, eds. Berlin: Parey 1990: 83-92.

Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K, Feichtinger H, Fritzsche H, Haydl H, Kohn H, König B, Koriska K, Kroiss A, Lind P, Markt B, Maschek W, Pesl H, Ramschak-Schwarzer S, Riccabona G, Stockhammer M, Zechmann W. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *European Journal of Nuclear Medicine* 1998; 25: 367-74.

Mumma RO, Rashid KA, Shane BS, Scarlett-Kranz JM, Hotchkiss JH, Eckerlin RH, Maylin GA, Lee CY, Rutzke M, Gutenmann WH, et al. Toxic and protective constituents in pet foods. *American Journal of Veterinary Research* 1986; 47: 1633-7.

Nguyen LQ, Arseven OK, Gerber H, Stein BS, Jameson JL, Kopp P. Cloning of the cat TSH receptor and evidence against an autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. *Endocrinology* 2002; 143: 395-402.

Noonan GO, Ackerman LK, Begley TH. Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods on the U.S. market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2011; 59: 7178-85.

Noone KE, Borchelt PL, Rice CC, Bressler C, Morales J, Lee JJ. Detection of silica particles in lung wash fluid from cats with and without respiratory disease. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association* 2001; 20: 13-20.

Norrgran J, Jones B, Lindquist NG, Bergman A. Decabromobiphenyl, polybrominated diphenyl ethers, and brominated phenolic compounds in serum of cats diagnosed with the endocrine disease feline hyperthyroidism. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2012; 63: 161-8.

O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *Veterinary Journal* 2014;

Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ. Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 2005; 53: 53-8.

Paepe D, Smets P, van Hoek I, Saunders J, Duchateau L, Daminet S. Within- and between-examiner agreement for two thyroid palpation techniques in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2008; 10: 558-65.

Panciera DL, Thomas CB, Eicker SW, Atkins CE. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990; 197: 1504-8.

Papasouliotis K, Muir P, Gruffydd-Jones TJ, Galloway P, Smerdon T, Cripps PJ. Decreased oro-caecal transit time, as measured by the exhalation of hydrogen, in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science* 1993; 55: 115-8.

Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Alternative Medicine Review* 2008; 13: 116-27.

Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. *Alternative Medicine Review* 2009; 14: 326-46.

Peachey SE, Dawson JM, Harper EJ. Gastrointestinal transit times in young and old cats. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology* 2000; 126: 85-90.

Pearce SH, Foster DJ, Imrie H, Myerscough N, Beckett GJ, Thoday KL, Kendall-Taylor P. Mutational analysis of the thyrotropin receptor gene in sporadic and familial feline thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7: 923-7.

Peeters ME, Timmermans-Sprang EP, Mol JA. Feline thyroid adenomas are in part associated with mutations in the G(s alpha) gene and not with polymorphisms found in the thyrotropin receptor. *Thyroid* 2002; 12: 571-5.

Peter HJ, Gerber H, Studer H, Smeds S. Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76: 1992-2002.

Peter HJ, Gerber H, Studer H, Becker DV, Peterson ME. Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *Journal of Clinical Investigation* 1987; 80: 491-8.

Peter HJ, Gerber H, Studer H, Peterson ME, Becker DV, Groscurth P. Autonomous growth and function of cultured thyroid follicles from cats with spontaneous hyperthyroidism. *Thyroid* 1991; 1: 331-8.

Peterson ME, Johnson J, Andrews L. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *Proceedings of the American Colleges of Veterinary Internal Medicine* 1979; 108.

Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, Becker DV. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983; 183: 103-10.

Peterson ME. Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 809-26.

Peterson ME, Livingston P, Brown RS. Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1987; 16: 277-82.

Peterson ME, Kemppainen RJ, Graves TK. Episodic but not circadian activity in plasma concentrations of ACTH, cortisol and thyroxine in the normal cat. *Proceedings of the Sixth Annual Veterinary Medical Forum (American College of Veterinary Internal Medicine)* 1988; no. 10: 721.

Peterson ME, Graves TK, Gamble DA. Triiodothyronine (T3) suppression test. An aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4: 233-8.

Peterson ME, Gamble DA. Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990; 197: 1203-8.

Peterson ME, Broussard JD, Gamble DA. Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1994; 8: 279-86.

Peterson ME, Melian C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001; 218: 529-36.



Peterson ME. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2006; 21: 2-9.

Peterson ME, Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2007; 37: 633-45.

Peterson ME. Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2012; 14: 804-18.

Peterson ME. More than just T(4): diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2013; 15: 765-77.

Peterson ME, Guterl JN, Nichols R, Rishniw M. Evaluation of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration as a Diagnostic Test for Hyperthyroidism in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 1327-34.

Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM, Jr. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicological Sciences* 2000; 54: 3-18.

Poulsen Nautrup C, Kästner W, Denkewitz B, Reese S, Tobias R. Hals. In: *Atlas und Lehrbuch der Ultraschall Diagnostik bei Hund und Katze* Hannover: Schlütersche 2007: 116-22.

Rand JS, Bobbermien LM, Hendrikz JK, Copland M. Over representation of Burmese cats with diabetes mellitus. *Australian Veterinary Journal* 1997; 75: 402-5.

Ranz D, Tetrack M, Opitz B, Kienzle E, Rambeck WA. Estimation of iodine status in cats. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 1751-3.

Ranz D, Tetrack M, Kienzle E, Rambeck WA. Jodgehalte in Alleinfuttermitteln für Katzen in Deutschland. Tierärztliche Praxis 2003a; 31: 173-3.

Ranz D, Kraft W, Rambeck WA. Beeinflussung der Schilddrüsenhormone T3 , FT3 , T4 und FT4 durch steigende alimentäre Jodaufnahme bei der Katze. Tierärztliche Praxis 2003b; 31: 238-43.

Rasmussen LB, Schomburg L, Kohrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hog A, Ovesen L, Perrild H, Laurberg P. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. European Journal of Endocrinology 2011; 164: 585-90.

Reese S, Büchler F, Kraft W. Die sonographische Schilddrüsenuntersuchung bei der Katze. Tierärztliche Praxis 2001; 29: 184-90.

Reese S, Müller M, Kurzke E, Hermanns W, Kraft W. Prävalenz morphologischer Schilddrüsenveränderungen bei der Katze. Tierärztliche Praxis 2002; 30: 274-81.

Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2001; 30: 315-37.

Sassnau R. Epidemiologische Untersuchung zur Prävalenz der feline Hyperthyreose in einem deutschen Großstadtbereich. Tierärztliche Praxis 2006; 6: 450-7.

Scarlett JM, Moise NS, Rayl J. Feline Hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. Preventive Veterinary Medicine 1988; 6: 295-309.

Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 1994; 24: 477-86.

Schechter A, Malik N, Haffner D, Smith S, Harris TR, Paepke O, Birnbaum L. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. Environmental Science & Technology 2010; 44:

9425-30.

Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, Hamilton DL. Use of breath hydrogen measurement to evaluate orocecal transit time in cats before and after treatment for hyperthyroidism. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1993; 57: 89-94.

Scott PP, Greaves JP, Scott MG. Nutrition of the cat. 4. Calcium and iodine deficiency on a meat diet. *British Journal of Nutrition* 1961; 15: 35-51.

Scott PP. Effect of calcium and vitamin A deficiency on the thyroid gland. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1969; 62: 240.

Selzer E, Wilfing A, Schiferer A, Hermann M, Grubeck-Loebenstein B, Freissmuth M. Stimulation of human thyroid growth via the inhibitory guanine nucleotide binding (G) protein Gi: constitutive expression of the G-protein alpha subunit Gi alpha-1 in autonomous adenoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90: 1609-13.

Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 852-5.

Shepard TH, Pyne GE, Kirschvink JF, McLean M. Soybean goiter. *The New England Journal of Medicine* 1960; 262: 1099-103.

Shoveller AK, DiGennaro J, Lanman C, Spangler D. Trained vs untrained evaluator assessment of body condition score as a predictor of percent body fat in adult cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2014; 16: 957-65.

Simcock SE, Rutherford SM, Wester TJ, Hendriks WH. Total selenium concentrations in canine and feline foods commercially available in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 2005; 53: 1-5.

Sinowatz F, Hees H. Endokrine Organe: Schilddrüse. In: *Histologie:*

Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie. Sinowatz F, Hees H, eds. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH 2000: 437-42.

Skinner ND. Thyroid hormone levels in cats: colony average and the decrease with Age. *Journal of Nutrition* 1998; 128: 2636-8.

Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Linares F, Cardona I, Lopez-Ojeda J, Pacheco M, Gonzalez-Romero S, Garriga MJ, Velasco I, Santiago P, Garcia-Fuentes E. Iodine intakes of 100-300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *British Journal of Nutrition* 2011: 1-8.

Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Vidor G, Braverman LE, Medeiros-Neto G. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8: 83-100.

Stephens MJ, Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. *Veterinary Record* 2014;175: 548.

Studer H, Peter HJ, Gerber H. Toxic nodular goitre. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1985; 14: 351-72.

Talsness CE. Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: a flame-retardant additive in several consumer products. *Environmental Research* 2008; 108: 158-67.

Tarttelin MF, Johnson LA, Cooke RR, Ford HC, Feek CM. Serum free thyroxine levels respond inversely to changes in levels of dietary iodine in the domestic cat. *New Zealand Veterinary Journal* 1992; 40: 66-8.

Tarttelin MF, Ford HC. Dietary iodine level and thyroid function in the cat.

Journal of Nutrition 1994; 124: 2577-8.

Taylor JA, Jacobs RM, Lumsden JH, Bonnett BN. Perspectives on the diagnosis of feline hyperthyroidism. Canadian Veterinary Journal 1989; 30: 477-81.

Taylor S. Calcium as a goitrogen. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1954; 14: 1412-22.

Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Barbee BD, Richards JH, Butenhoff JL, Stevenson LA, Lau C. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations. Toxicological Sciences 2003; 74: 369-81.

Thoday KL, Seth J, Elton RA. Radioimmunoassay of serum total thyroxine and triiodothyronine in healthy cats: assay methodology and effects of age, sex, breed, heredity and environment. Journal of Small Animal Practice 1984; 25: 457-72.

Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. Veterinary Record 1992; 131: 257-64.

Tobin MV, Fiskens RA, Diggory RT, Morris AI, Gilmore IT. Orocaecal transit time in health and in thyroid disease. Gut 1989; 30: 26-9.

Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. Journal of Environmental Science and Health. Part C: Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews 2006; 24: 225-55.

Van der Kooij M, Becvarova I, Meyer HP, Teske E, Kooistra HS. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. Journal of Feline Medicine and Surgery 2013;

Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine

disruption. *Endocrine Reviews* 2009; 30: 75-95.

Venzin I, Vannini R. Feline Hyperthyreose. *Kleintierpraxis* 1990; 35: 183-8.

Vilhena H, Martins A, Almeida P, Ferreira P, Fonseca I, Lima T, Ribeiro A, Carolino N, Silvestre-Ferreira AC. Feline Hyperthyroidism in Portugal. 24th Annual Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine Companion Animals (ECVIM-CA) 2014: 476.

Wakeling J, Melian C, F. A. Evidence for Differing Incidences of Feline Hyperthyroidism in London, Uk and Spain. *Proceedings of the 15th ECVIM-CA Congress* 2005: 220.

Wakeling J, Moore K, Elliott J, Syme H. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *Journal of Small Animal Practice* 2008; 49: 287-94.

Wakeling J, Everard A, Brodbelt D, Elliott J, Syme H. Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *Journal of Small Animal Practice* 2009a; 50: 406-14.

Wakeling J, Elliott J, Petrie A, Brodbelt D, Syme HM. Urinary iodide concentration in hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research* 2009b; 70: 741-9.

Wakeling J. Use of thyroid stimulating hormone (TSH) in cats. *Canadian Veterinary Journal* 2010; 51: 33-4.

Wakeling J, Elliott J, Syme H. Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011; 25: 1057-65.

Wang Y, Jiang G, Lam PK, Li A. Polybrominated diphenyl ether in the East Asian environment: a critical review. *Environment International* 2007; 33: 963-

73.

Ward CR, Achenbach SE, Peterson ME, Drobatz KJ, Holt D. Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research* 2005; 66: 1478-82.

Watson SG, Radford AD, Kipar A, Ibarrola P, Blackwood L. Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology* 2005; 186: 523-37.

White HL, Freeman LM, Mahony O, Graham PA, Hao Q, Court MH. Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research* 2004; 65: 586-91.

Williams DW, Williams ED, Wynford-Thomas D. Evidence for autocrine production of IGF-1 in human thyroid adenomas. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1989; 61: 139-43.

Williams N. Thyroid disease: a case of cell suicide? *Science* 1997; 275: 926.

Wisner ER, Theon AP, Nyland TG. Ultrasonographic examination of the thyroid gland of hyperthyroid cats: comparison to  $^{99m}\text{TcO}_4$ -scintigraphy. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 1994; 35: 53-8.

Wisner ER, Mattoon JS, Nyland TG. Neck. In: *Small Animal Diagnostic Ultrasound* 2<sup>nd</sup> edn. Wisner ER, Mattoon JS, Nyland TG, eds. Philadelphia: Saunders 2002: 285-304.

Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide, a chemical regulator of normal thyroid function. *Endocrinology* 1948a; 42: 468-71.

Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of

thyroid function. *Journal of Biological Chemistry* 1948b; 174: 555-64.

Yu S, Howard KA, Wedekind KJ, Morris JG, Rogers QR. A low-selenium diet increases thyroxine and decreases 3,5,3'triiodothyronine in the plasma of kittens. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2002; 86: 36-41.

Yu S, Wedekind KJ, Burris PA, Forrester SD, Locniskar MF. Controlled level of dietary iodine normalizes serum total thyroxine in cats with naturally occurring hyperthyroidism. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine* 2011: 472.

Zhou T, Ross DG, DeVito MJ, Crofton KM. Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicological Sciences* 2001; 61: 76-82.

Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews* 2009; 30: 376-408.



## IX. ANHANG

### Besitzerfragebogen



#### Fragebogen für Besitzer

#### über Haltung, Fütterung und Gesundheitsprophylaxe der eigenen Katze

Dieser Fragebogen wird anonym ausgewertet. Ihre Angaben werden vertraulich behandelt.

Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) ist die häufigste Erkrankung des Hormonsystems bei Katzen über acht Jahren. Durch die Erkrankung wird zu viel Schilddrüsenhormon produziert, was bewirkt, dass die Zellen im Körper zu schnell arbeiten. Häufig zeigen die betroffenen Katzen typische Symptome wie Gewichtsverlust bei gesteigerter Futteraufnahme, Erbrechen und/oder Durchfall, vermehrtes Trinken und vermehrten Urinabsatz. Ziel dieser Studie ist es zu ermitteln, ob gewisse Umweltfaktoren das Entstehen dieser Erkrankung begünstigen. Insbesondere möchten wir die Lebensbedingungen wie Haltung und Fütterung sowie verschiedene Maßnahmen zur Gesundheitsprophylaxe genauer untersuchen und mit diesem Fragebogen auswerten. Da es sich um eine statistische Auswertung handelt, möchten wir Sie bitten, den Fragebogen auszufüllen, wenn Ihre Katze über acht Jahre alt ist, auch wenn sie nicht unter Schilddrüsenüberfunktion leidet.

Bitte kreuzen Sie zutreffende Aussagen an oder schreiben Sie Ihre Antwort auf die dafür vorgegebenen Linien.

Im Folgenden wird zwar immer von „Katze“ gesprochen, was aber natürlich auch den Kater inkludieren soll.

Bei Fragen oder wenn Sie Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens benötigen, wenden Sie sich bitte an den behandelnden Tierarzt!

**Teil I: Allgemeine Angaben**

Datum: \_\_\_\_\_

Name, Vorname:	
Straße, Hausnummer:	
PLZ, Ort:	
Veteranummer:	wird vom Tierarzt eingetragen
Name und Rasse:	
Alter:	
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> weiblich, kastriert <input type="checkbox"/> weiblich, nicht kastriert <input type="checkbox"/> männlich, kastriert <input type="checkbox"/> männlich, nicht kastriert

**Teil II: Haltung**

Wie halten Sie Ihre Katze?	<input type="checkbox"/> Reine Wohnungskatze <input type="checkbox"/> Freigänger
In welcher Region leben Sie?	<input type="checkbox"/> Stadt <input type="checkbox"/> ländliche Region
Leben mehrere Katzen in Ihrem Haushalt?	<input type="checkbox"/> Ja _____ Katzen <input type="checkbox"/> Nein, nur eine
Sind Sie Raucher? Oder leben Sie in einem Raucherhaushalt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

**Teil III: Fütterung**

Füttern Sie Ihrer Katze kommerziell erhältliches Futter?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, ich koche selbst
Was füttern Sie Ihrer Katze?	<input type="checkbox"/> Feuchtfutter <input type="checkbox"/> Trockenfutter <input type="checkbox"/> beides, je nach Geschmack <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> mehr Trockenfutter</li> <li><input type="checkbox"/> mehr Feuchtfutter</li> <li><input type="checkbox"/> 50 : 50</li> </ul>
Wechseln Sie häufig das Futter, weil Ihre Katze recht wählerisch ist?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Was ist die bevorzugte Geschmacksrichtung?	<input type="checkbox"/> Fisch <input type="checkbox"/> Rind <input type="checkbox"/> Geflügel <input type="checkbox"/> Lamm <input type="checkbox"/> Wild <input type="checkbox"/> Innereien <input type="checkbox"/> Andere _____
Aus welchem Material besteht die Verpackung des Feuchtfutters, sofern sie solches füttern?	<input type="checkbox"/> Aluminiumdose mit Lasche <input type="checkbox"/> Aluminiumdose ohne Lasche zum Öffnen <input type="checkbox"/> Aluminiumschale <input type="checkbox"/> Tüte aus Folie

**Teil IV: Ausscheidungsverhalten**

Benutzt Ihre Katze eine Katzentoilette?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, wird draußen erledigt
Wie viele Katzentoiletten haben Sie?	<input type="checkbox"/> eine <input type="checkbox"/> andere Anzahl: _____ Stück <input type="checkbox"/> eine mehr, als die Anzahl der Katzen im Haus
Welches Katzenstreu verwenden Sie?	<input type="checkbox"/> Klumpstreu <input type="checkbox"/> Natur/Ökostreu <input type="checkbox"/> Holzstreu/Cellulose <input type="checkbox"/> Hygiene-Streu

**Teil V: Gesundheitsprophylaxe**

Machen Sie regelmäßig eine Ektoparasitenprophylaxe (Flöhe, Zecken usw.) bei Ihrer Katze?	<input type="checkbox"/> Ja <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ca. 1*jährlich</li> <li><input type="checkbox"/> ca. alle 6 Monate</li> <li><input type="checkbox"/> ca. alle 3 Monate</li> <li><input type="checkbox"/> ca. alle 2 Monate</li> <li><input type="checkbox"/> noch öfter</li> </ul> <input type="checkbox"/> Nein
Entwürmen Sie Ihre Katze regelmäßig?	<input type="checkbox"/> Ja Wie oft? _____ <input type="checkbox"/> Nein
Benutzen Sie Insektizide/Herbizide/Pestizide im Haus/Garten oder dort, wo Ihre Katze theoretisch in Kontakt kommen könnte?	<input type="checkbox"/> Ja, und zwar _____ <input type="checkbox"/> Nein
Ist Ihre Katze regelmäßig geimpft (1* pro Jahr)?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Zuletzt ca. am _____

**Teil VI: Ergänzende Angaben**

Sind Sie ...	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
Wie viele Personen leben in Ihrem Haushalt?	<input type="checkbox"/> Ich lebe allein <input type="checkbox"/> 2 Personen <input type="checkbox"/> mehr als 2 Personen
Wie alt sind Sie?	<input type="checkbox"/> unter 30 Jahre <input type="checkbox"/> 30-60 Jahre <input type="checkbox"/> über 60 Jahre

Hier ist Platz für Ihre Bemerkungen (evtl. gibt es ja noch weitere Fakten, welche Sie als wichtig empfinden und gerne mitteilen möchten?):

---



---

## **X. DANKSAGUNG**

*Denn niemand weiß, wie wichtig er in Wahrheit für das große Ganze ist...*

Frau **Prof. Dr. Katrin Hartmann** möchte ich für Möglichkeit der Promotion und die zur Verfügung gestellten Rahmenbedingungen an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität danken.

Frau **Dr. Astrid Wehner** danke ich aus vollem Herzen für die sowohl herausragend fachliche als auch menschliche Betreuung in dieser nicht immer einfachen Zeit. Ich bedanke mich für das unermüdliche Engagement, die konstruktiven Korrekturen, welche dank exzellenter Erreichbarkeit stets umgehend umgesetzt werden konnten und das in mich gesetzte Vertrauen. Liebe Astrid, ich schätze Dich und Deine sorgsame, verantwortungsvolle Art sehr, ohne die die vorliegende Dissertation schlicht nicht möglich gewesen wäre, du bist ein Vorbild für mich.

Herrn **PD Dr. Christian Stockhaus** und Frau **Dr. Bianca Desiree Ballhausen** aus der Tierklinik Haar danke ich für das Sammeln von Proben von möglichen Studienteilnehmern.

Herrn **Dr. Ulrich von Weidenbach** von MSD Tiergesundheit danke ich für die Bereitstellung der finanziellen Möglichkeiten.

Frau **Dr. Sibylle Thüre** von IDEXX danke ich für die schnelle Bearbeitung der Blutproben und die praktische Mitteilung der Ergebnisse per E-Mail (über Nacht) sowie die Sonderkonditionen.

Herrn **Prof. Dr. Ralf Müller** und Frau **Dr. Carola Sauter-Louis** danke ich für die Durchführung der Poweranalyse.

Frau **Hannah Otterbach** danke ich für die Durchführung der multivariaten Regressionsanalyse.

Den **Patientenbesitzern** möchte ich dafür danken, dass sie mir ihre geliebten Katzen anvertraut haben. Letzteren danke ich natürlich für die meist freiwillige Kooperation.

Allen **Oberärzten, Residents, Interns, Doktoranden und Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik** möchte ich für zwei unvergessliche Jahre mit teils frustrierenden und anstrengenden Phasen aber vielmehr wunderbaren Augenblicken danken. Vielen Dank, dass ihr mir solch gute Lehrer gewesen seid, mir so viel beigebracht und somit den Grundstein für meine weitere klinische Tätigkeit gelegt habt! Die wertvollen Erfahrungen werden mich mein ganzes berufliches Leben prägen.

Ganz besonders möchte ich hier **meinen Mädels Caro, Catharina, Denise, Lydia, Mareike, Moira, Sandra und Stephie** danken. Wir waren und sind ein super Team, dass an den alltäglichen Herausforderungen ge- und zusammengewachsen ist. Mittlerweile sagen Blicke mehr aus, als Worte es je vermögen und ich bin froh, jede Einzelne von euch zu kennen. Ich freue mich schon auf unseren nächsten Kurzurlaub und bin mir sicher, dass unsere gemeinsame Zeit uns immer verbinden wird.

Herrn **Dr. Dirk Kusan** möchte ich dafür danken, dass er durch seinen Witz, seinen Charme und seine Fürsorglichkeit in Phasen, in denen mir so gar nicht zum Lachen zumute war, stets ein Lächeln auf meine Lippen zaubern konnte.

All **meinen Freunden** danke ich für das umhüllende soziale Netzwerk, was besonders in engstirnigen Phasen meinen Blick wieder für wesentliche Dinge weitete. Selbstverständlich denke ich hier auch an meine **Jungs und Mädels vom Beach-/Volleyball**, tausend Dank, dass ihr mich phasenweise die Doktorarbeit und die gesamte Tiermedizin vergessen lasst habt.

Im Besonderen möchte ich hier **Carolin Hahn** und **Lydia Köckritz** danken. Für eure bedingungslose Freundschaft in guten wie in schlechten Zeiten und eure Geduld mit mir. Ich weiß, dass ich mich immer auf euch verlassen kann. Auf das nächste Jahrzehnt!

**Meinen Eltern** danke ich für das weltbeste „Fundament“, das sie mir auf meinen Lebensweg mitgegeben haben. Ihre bedingungslose Liebe und fortwährende Unterstützung, welche ich einfach als selbstverständlich angenommen habe, weiß ich sehr zu schätzen. Ich kann mich immer darauf verlassen, dass sie stets mein Bestes wollen und mich in all meinen Wünschen bestärken. Auch meinen **beiden Schwestern** danke ich dafür, dass sie das Nesthäkchen ab und zu auf den Boden der Tatsachen zurückholten, mich aufmunterten, wenn nötig und mir in allen

Lebenslagen eine große Hilfe darstellen. Nur durch Eure uneingeschränkte Zuversicht bin ich heute all das, was mich ausmacht. Ihr habt unermüdlich meine Zweifel zerstreut und mich durch Euer in mich gesetztes Vertrauen beruhigt. Danke **Mama, Papa, Anne** und **Eva**!

**Allen Personen**, die mich bisher in meinem Leben über kurz oder lang begleitet haben, möchte ich genau dafür danken, ich habe keinen einzigen von Euch vergessen!

*Dankbarkeit ist die Erinnerung des Herzens!* (Romano Guardini, 1994)